colecția MEDICINĂ

MIHAI NECHIFOR

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ, ANTIFUNGICĂ ȘI ANTIVIRALĂ ÎN STOMATOLOGIE



EDITURA GLISSANDO

Chimioterapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie

Autor:

Prof. univ. dr. Mihai Nechifor,

Universitatea de Medicină și Farmacie
„Gr. T. Popa“ Iași
România

GLISSANDO
IASI, 2002

Redactor: Silviu Labeș
Tehnoredactare: Cătălin Pavel

Editura Glissando, Str. Sf. Lazăr 22, Iași, Tel. +40-32-237.686

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României:
NECHIFOR, MIHAI
Chimioterapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie / prof. univ. dr. Mihai Nechifor. - Iași; Glissando, 2002.
151 p.; 19,5 x 27 cm
Bibliogr.
ISBN 973-99851-5-7

616.31;615.31

Tipărit în ROMÂNIA

Motto

„Adevăratele cuceriri, singurele care nu stârnesc nici un regret sunt cele pe care le obținem asupra ignoranței“

Napoleon Bonaparte

CUPRINS

PREFAȚĂ

Medicina stomatologică actuală nu poate fi concepută în afara unui tratament antiinfecțios care să apeleze la cele mai noi realizări ale industriei medicamentului. „Medicamentul modern este un produs performant, un produs de vîrf al minții umane iar realizarea unui nou medicament cere investiții de 200 - 300 milioane de dolari și circa 10 ani de muncă a unor echipe complexe de specialiști. Pentru a realiza beneficiul pe care pacientul, omul suferind, îl așteaptă de la medicament, acesta trebuie corect utilizat... Fără permanenta actualizare a informației despre medicament și fără o înțelegere a principiilor de acțiune și a particularităților medicației este imposibil de obținut eficiența terapeutică", afirmă prof. dr Mihai Nechifor în deschiderea cărții sale „Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie". Sînt aduse, de asemeni, în discuție aspecte importante ale chimioterapiei: efectul postantibiotic, penetrația intracelulară a antibioticelor, efectele secundare. Rețin, de asemenea, atenția indicațiile practice privind ameliorarea prescrierii și utilizării chimioterapiei antibacteriene, cartea constituindu-se astfel într-un prețios ghid al medicului stomatolog. Dacă adăugăm informațiile cu privire la rezistența bacteriană la antibiotice, farmacoterapia la persoanele în vîrstă, interacțiunile farmacologice și asociațiile medicamentoase, obținem o viziune actuală asupra problematicii chimioterapiei antibacteriene. Cartea aduce în discuție cele mai moderne achiziții din domeniul terapiei antivirale, dezvoltînd un capitol special despre infecția cu HIV și implicațiile acesteia în practica stomatologică. Sîntem în fața unui tratat care aduce pe masa medicului practician cele mai noi informații despre chimioterapia modernă, un adjuvant prețios în tratamentul bolii parodontale, a infecțiilor cavității orale abordate pe baza celor mai moderne achiziții ale cercetării în domeniu.

Prof. Dr. Emilian Hutu,
președinte al Societății Române de Stomatologie,
șeful Catedrei Proteză Dentară Mobilă
UMF „Carol Davila", București

CUVÂNT ÎNAINTE

Medicamentul constituie în acest moment unul dintre principalele mijloace prin care medicina modernă luptă cu boala. La o piață de medicamente de peste 400 miliarde dolari în anul 2000, se poate aprecia că medicamentul reprezintă o mare problemă economică pentru toate țările lumii și mai ales pentru cele mai puțin bogate. Medicamentul modern este un produs foarte performant, un produs de vârf al minții umane și realizarea unui nou medicament cere investiții de 200-300 milioane de dolari și circa 10 ani de muncă a unor echipe complexe și foarte calificate. Dar pentru a se realiza beneficiul pe care pacientul, omul suferind, îl așteaptă de la medicament el trebuie corect utilizat. Între 7 și 8% din totalul medicamentelor folosite în lume se utilizează în practica stomatologică. De aici rezultă responsabilitatea mare a medicului stomatolog pentru corecta prescriere și utilizare a medicamentului.

Procesul prescrierii raționale pleacă de la problematica și caracteristicile pacientului și sfârșește cu monitorizarea de către medic a farmacoterapiei prescrise. Medicina tinde să devină o știință tot mai exactă, iar farmacoterapia modernă se bazează pe reguli stricte și este tot mai algoritmizată.

Problema informării permanente a medicului, în domeniu, este imperioasă. O mare parte dintre medicamentele prescrise în practica stomatologică (între 20 și 30%) sunt chimioterapice antibacteriene, antifungice și antivirale. Această chimioterapie trebuie corect aplicată unui mare număr de pacienți cu variate probleme și cu destul de mari diferențe în ceea ce privește natura microorganismelor patogene implicate, cât și pe fondul unei rezistențe bacteriene în evoluție. Fără permanenta actualizare a informației despre medicament și fără o înțelegere a principiilor de acțiune și a particularităților medicației este imposibil de obținut eficiența terapeutică.

Relațiile **cost-beneficiu** și **beneficiu-risc** sunt coordonate importante de care medicul trebuie să țină seama tot așa cum numai o viziune farmacocinetică - farmacodinamică asupra medicamentului poate crește șansele de reușită a farmacoterapiei și diminuarea frecvenței insucceselor.

Din creșterea permanentă a numărului și complexității medicamentelor a apărut și creșterea rolului **farmacologiei clinice** care, așa după cum arată prof. John Reid (Glasgow), *„făcând joncțiunea între știința de laborator și practica medicală are ca principal scop promovarea unei utilizări sigure și eficiente a medicamentului"*. La aceasta am adăuga și faptul că, fără a fi direct măsurabilă, suferința umană nu este deloc neglijabilă și că fiecare eșec terapeutic mărește această suferință.

Lucrarea de față își propune să realizeze atât o prezentare succintă a arsenalului de care se dispune în terapia antibacteriană, antifungică și antivirală cât și a unor modalități practice de utilizare a sa în unele dintre cele mai frecvente afecțiuni din practica stomatologică. Ea dorește să fie un instrument util bazat pe informație științifică actuală pentru practică.

Nu în ultimul rând dorim să materializăm principiile de acţiune şi scopurile *„Societăţii Române de Studiu a Chimioterapicelor"*, înfiinţată în 1999 la Iaşi, care are ca scop promovarea prin eforturi conjugate a unei cercetări şi utilizări practice cât mai performante a medicamentului antibacterian, antifungic sau antiviral.

Autorul mulţumeşte *Societăţii Medicilor Stomatologi cu Practică Privată din România* pentru sprijinul acordat în apariţia acestei cărţi, precum şi doamnei chimist *dr. Elena Teslariu*, domnişoarelor *dr. Vasilica Matei* şi *Adriana Negru*, precum şi domnului *dr. Dan Chelărescu* pentru sprijinul tehnic acordat.

Iaşi, februarie 2002

Prof. Dr. Mihai Nechifor
Preşedintele Societăţii Române
de Studiu a Chimioterapicelor

1. INTRODUCERE

Farmacoterapia antibacteriană, antifungică și antivirală reprezintă una dintre cele mai importante părți ale terapiei medicamentoase și una dintre cele mai folosite. Puține lucruri descoperite și utilizate de om au contribuit în asemenea măsură la schimbarea calității vieții, la reducerea mortalității și la creșterea speranței de viață pe întreg globul așa cum au făcut-o aceste chimioterapice.

Este necesar să precizăm că termenul de CHIMIOTERAPIC indică o substanță care acționează **specific** asupra unei celule neidentice cu celula organismului uman normal. Privită astfel, chimioterapia cuprinde cinci mari grupe de medicamente și anume chimioterapice:

A. Antibacteriene
B. Antifungice
C. Antivirale
D. Antiparazitare
E. Antineoplazice

Această modalitate de a denumi medicamentele ce acționează în direcțiile susmenționate, modalitate tot mai larg utilizată în literatura de specialitate și de tot mai mulți specialiști, are avantajul că pune la îndemâna medicului de toate specialitățile un limbaj medical unitar. În același timp este depășită vechea divizare după originea lor a medicamentelor, divizare în cadrul căreia se denumeau ANTIBIOTICE substanțele de ORIGINE NATURALĂ (ex. Penicilina G) și CHIMIOTERAPICE substanțele obținute prin sinteza chimică în laborator (ex. sulfamidele). Această divizare (simplă la început, când existau doar sulfamidele și câteva antibiotice naturale antibacteriene) a devenit tot mai greoaie și neclară o dată cu realizarea în deceniul al șaselea a primelor antibiotice antibacteriene de semisinteză și cu reproducerea pe cale sintetică (prin sinteză totală dar la un preț de zeci de ori mai mare) a Penicilinei G.

Odată cu diversificarea gamei de medicamente cu acțiune antibacteriană, antifungică, antivirală și antiparazitară, clasificarea lor pe bază de origine (sau mod de obținere) a devenit tot mai grea și mai neclară. Medicația antineoplazică a fost denumită de la început chimioterapie antineoplazică, dar și în cadrul ei există și substanțe de origine naturală și substanțe obținute prin sinteză.

Domeniul chimioterapiei antibacteriene este unul dintre cele mai dinamice din întreaga farmacoterapie. Principalele domenii de progres în ultimii ani au fost:

– realizarea de noi structuri chimice deosebit de active antibacterian (ex. cefalosporine de a patra generație, meropenema, noi macrolide și glicopeptide, noi generații de chinolone);

– ameliorarea farmacocineticii chimioterapicelor antibacteriene;

– progrese în domeniul inhibitorilor de beta–lactamază și realizarea de asocieri deosebit de eficiente și rezistente la enzimele bacteriene (ex. asocierea imipenema–tazobactamă).

Simultan a crescut cantitatea de cunoștințe pe care o avem referitor la acțiunea substanțelor utilizate în terapia antibacteriană atât la nivelul celulei bacteriene, cât și asupra celulelor organismului uman. Astfel, în cazul inhibitorilor de beta-lactamază s-a constatat că pe lângă inhibarea enzimelor ce afectează antibioticul beta-lactamic, acești inhibitori cresc activitatea

antibacteriană a betalactamelor şi, de asemenea, acidul clavulanic creşte capacitatea PMN de a încorpora şi fagocita unele bacterii (Martin şi colab. 1997). Au apărut date noi experimentale şi clinice legate de optimizarea asocierii diferitelor chimioterapice antibacteriene. Ameliorarea prescrierii chimioterapiei antibacteriene este cerută din mai multe motive:

a) Creşterea eficienţei acestei terapii.

b) Ameliorarea raportului cost/beneficiu.

c) Reducerea efectelor secundare şi adverse.

d) Încetinirea apariţiei rezistenţei bacteriene la chimioterapice.

e) Reducerea la minim posibil a interacţiunilor dintre chimioterapicele antibacteriene şi alte grupe de medicamente.

f) Adecvarea acestei farmacoterapii cu vârsta şi starea metabolică a pacientului.

Analizând criteriile principale de care trebuie să ţină seama medicul atunci când alege un chimioterapic antibacterian, Leibovici şi colab. 1999 menţionau următoarele:

a) Aprecierea corectă a raportului beneficiu/ risc.

b) Estimarea relaţiei cost/ beneficiu.

c) Luarea în consideraţie a efectelor secundare şi adverse inclusiv a apariţiei rezistenţei la antibiotice.

d) În alegerea unui tratament antibacterian uneori medicul trebuie să aleagă judicios între interesele de moment şi cele de viitor ale pacientului.

2. CHIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANĂ

Chimioterapia antibacteriană este partea cea mai dezvoltată, cea mai completă, cea mai nuanţată şi cea mai eficientă a întregii chimioterapii. În mod practic avem posibilităţi terapeutice faţă de toate infecţiile bacteriene. Aceasta nu înseamnă că terapia infecţiei bacteriene este un lucru simplu sau că nu pot apărea numeroase probleme. O clasificare după structura chimică a chimioterapicelor antibacteriene, utilizate în prezent, cuprinde următoarele grupe de medicamente:

a) Sulfamide
b) Beta-lactame
c) Aminoglicozide
d) Macrolide
e) Tetracicline
f) Quinolone
g) Polipeptide
h) Glicopeptide
i) Licozamine
j) Cloramfenicolul şi derivaţii săi
k) Streptogramine
– etc.

La acestea se adaugă două grupe de chimioterapice, în general clasificate după alte criterii decât structura chimică:

a) Chimioterapice antimicobacteriale (antituberculoase şi antileproase)
b) Inhibitorii de beta-lactamaze

Desigur că noi şi noi structuri chimice sunt în diferite etape de testare şi treptat vor intra în uz terapeutic în anii următori. Un alt lucru important este acela că toate chimioterapicele actuale acţionează la nivelul celulei bacteriene prin următoarele mecanisme moleculare cunoscute:

a) Mecanisme ce interferă sinteza acidului folic
– fals substrat: sulfamidele
– inhibitorii de folat-reductază: trimetoprimul
b) Inhibitori ai sintezei peretelui bacterian prin diferite mecanisme
– beta-lactamele
– vancomicina
– bacitracina
– fosfomicina
– cicloserina
c) Inhibitori ai sintezei de proteine bacteriene
– aminoglicozidele

– macrolide
– tetracicline
– cloramfenicol
d) Inhibitorii de ADN girază (urmată de modificarea spiralării ADN–ului)
– acid nalidixic
– chinolonele
e) Mecanism de acţiune de tip detergent la nivelul membranei bacteriene:
– polimixinele
f) Inhibitori ai diverselor enzime bacteriene
– rifampicina: inhibă ARN polimeraza
g) Inhibitori ai sintezei acizilor micolici
– izoniazida etc.

În continuare vom prezenta unele dintre caracteristicile esenţiale ale grupelor de chimioterapice antibacteriene utilizate în practica terapeutică cu menţiunea că descrierea în detaliu a tuturor medicamentelor antibacteriene utilizate în practica medicală depăşeşte cu mult scopul şi volumul acestei lucrări.

a) SULFAMIDELE

Acestea au fost primele chimioterapice cunoscute. Primele sulfamide au fost sintetizate în Germania de Domagk în colaborare cu Klarer şi Mietzsch. În 1932 şi în 1935 s-a demonstrat că prontosilul (prima sulfamidă antibacteriană) are un efect clar antistreptococic. Astfel a început era chimioterapiei antibacteriene care a schimbat fundamental medicina secolului XX şi a avut un uriaş impact asupra societăţii umane. În 1938, Domagk a primit pentru descoperirea sulfamidelor premiul Nobel pentru Medicină şi Fiziologie.

Mecanisme de actiune

Toate sulfamidele acţionează ca fals substrat, înlocuind acidul para aminobenzoic (PABA) în sinteza acidului folic (metabolit esenţial pentru viaţa celulei bacteriene).

Bacteriile, în mod obişnuit nu pot capta şi utiliza acidul folic din mediul extracelular, cum pot face celulele mamiferelor. Sulfamidele sunt medicamente bacteriostatice şi numai în condiţii deosebite pot fi bactericide.

Spectrul antibacterian

Ca la toate grupele de chimioterapice antibacteriene a fost mai larg iniţial şi s-a îngustat treptat. Sulfamidele acţionează asupra *Streptococus pneumoniae, S. pyogenes, E. coli, Brucella* şi într-o măsură mai redusă asupra *Nocardia, B. anthracis* etc.

Există mai multe clasificări ale sulfamidelor, după calea de administrare şi după modul în care se absorb (deci după caractere farmacocinetice).

A) Sulfamide ce se administrează pe cale orală (internă):
– absorbabile;
– neabsorbabile.

B) Sulfamide ce se administrează local, pe tegumente şi pe mucoase (topice).

Practic nu se administrează sulfamide parenteral (rar se administrează cotrimoxazolul – asociaţie dintre trimetoprim + sulfametoxazol).

Absorbţia sulfamidelor din intestin se face în proporţie de 70–90%. Ele se metabolizează hepatic, îndeosebi prin acetilare. Produşii rezultaţi nu au acţiune antibacteriană. Sulfamidele sunt transportate în sânge legate în proporţie ridicată de proteinele plasmatice. Penetrează în multe ţesuturi şi fluide din organism (în lichidul pleural, sinovial, de ascită etc).

După administrarea pe cale generală, unele sulfamide (sulfizoxazol, sulfadiazina) ating în LCR concentraţii eficiente antibacteriene. Trec bine prin placentă şi ating în sângele fetal o concentraţie de 50–90% faţă de cea din sângele matern. Eliminarea se face pe cale renală şi pe cale digestivă. Eliminarea renală poate duce la precipitarea unor sulfamide în tubii renali şi de aceea este nevoie să se recomande bolnavului un consum adecvat de lichide în timpul tratamentului cu sulfamide.

Sulfamidele absorbite digestiv se clasifică în funcţie de semiviaţă plasmatică ($T_{½}$) în:

a) Cu $T_{½}$ relativ scurt (6–9 ore)
- sulfizoxazol
- sulfametizol

b) Cu semiviaţa plasmatică medie (10–17 ore)
- sulfametoxazol
- sulfadiazină

c) Cu $T_{½}$ lung
- sulfadoxină
- sulfametoxidiazină

Sulfamidele neabsorbabile utilizate practic sunt:
- sulfasalazina
- ftalilsulfatiazolul

Sulfamidele cu aplicare locale utilizate sunt:
- sulfadiazina (inclusiv sulfadiazina argentică)
- sulfacetamida
- mafenidul (–amino–p–toluen–sulfamidă)

Structura unor sulfamide este prezentată în **Figura 1**.

Prezentăm, în continuare, cîteva dintre sulfamidele foarte folosite.

Sulfizoxazol (Gantrisen®)

Are o absorbţie digestivă rapidă după administrarea pe calea internă. După o doză orală de 2–4 g atinge o concentraţie serică de 110–250 μg/ml la 2–4 ore după administrare (Mandell şi Sande, 1991), ceea ce-i conferă posibilitatea de a fi eficient rapid în destul de numeroase infecţii bacteriene.

Circa 95% din doza administrată se elimină urinar. Concentraţiile urinare sunt eficiente antibacteriene. Este de aceea util în infecţii urinare. Este mult mai solubil în urină (şi este mai hidrosolubil, în general) faţă de alte sulfamide. De aceea produce mult mai rar cristalurie şi hematurie. Doza zilnică la adult este de circa 4–8 g/zi. Se începe cu o doză de 2 g şi se administrează apoi 1,5 g la 6 ore. La copil doza zilnică este de circa 150 mg/kg. Prima doză (de atac) la adult poate varia între 2–4 g.

Sulfadiazina

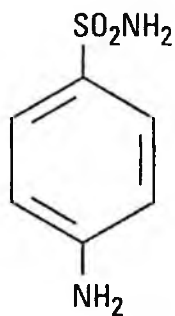
Se poate administra atât pe cale orală cât şi prin aplicaţii locale. Se absoarbe digestiv mai lent decât sulfizoxazolul. După o doză de 3 g per os se ating în 3–6 ore concentraţii plasmatice de 50 μg/ ml.

Sub formă de sulfadiazină argentică se aplică local (ex. preparatul **Cicatrol®**)

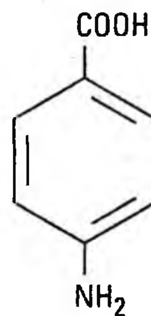
Doza orală de sulfadiazină este pentru adult de 2–4 g/ zi (livrată în 3 prize, una la 8 ore). Argintul amplifică efectul antibacterian al sulfadiazinei.

Mafenidul (Sulfamilon®)

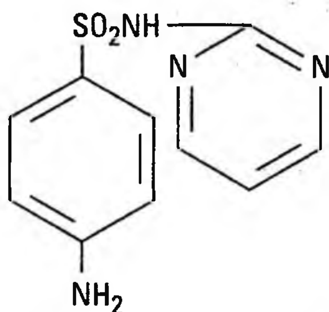
Este activ faţă de mulţi germeni G+ şi faţă de unele bacterii G–. Se aplică pe arsuri, plăgi etc.



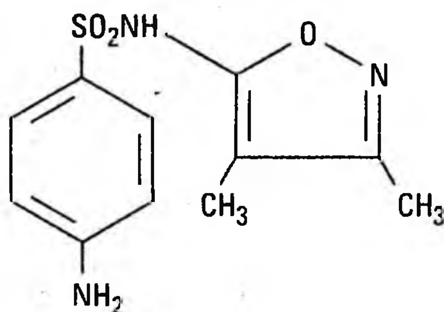
Sulfanilamida



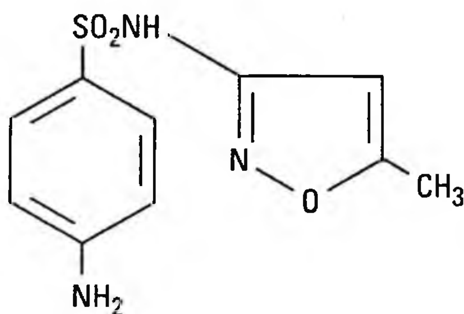
***p*-Aminobenzoic acid (PABA)**



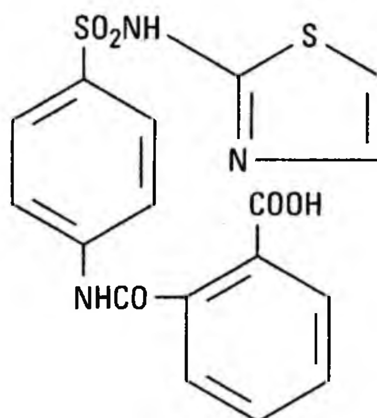
Sulfadiazina



Sulfisoxazol



Sulfamethoxazol



Sulfathalidina (ftalilsulfatiazol)

Figura nr. 1. *Structura unor sulfamide* (după Goodman şi Gilman modificată)

Efecte secundare si adverse ale sulfamidelor

Sunt relativ numeroase, dar rareori sunt severe. Cele mai întâlnite sunt:

– disconfort digestiv (greţuri, vomă, dureri abdominale)

– reacţii de sensibilizare alergică (la circa 2% din cei trataţi)

– efecte hematologice (trombocitopenii, neutropenie și rareori anemie hemolitică 1–5 cazuri/ 10.000 de pacienţi)

– nefrotoxicitate (hematurie, cilindrurie, etc.)

– rareori icter și necroză difuză sau focală hepatică, hepatomegalie.

Trimetoprimul

Este din punct de vedere structural trimetoxibenzilpirimidina.

Mecanismul de acţiune constă în inhibarea activităţii dihidrofolat reductazei. Această enzimă bacteriană este de 50.000 mai sensibilă la trimetoprim decât enzima umană. Ea convertește acidul dihidrofolic în acid tetrahidrofolic care este forma activă a acidului folic, utilă metabolismului bacterian. Trimetoprimul nu este eficient antibacterian dacă este administrat singur. Se asociază cu sulfamidele cărora le potenţează puternic activitatea.

Cele mai cunoscute asocieri sunt:

– co-trimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol) (**Biseptol®**, **Septrin®**, **Bactrin®**, **Cotrimoxazol®** etc);

– co-trimazina (trimetoprim + sulfadiazina).

Cotrimoxazolul este foarte eficient în multe infecţii, deși în cei aproximativ 25 de ani de când este folosit a apărut rezistenţă bacteriană și la această asociaţie. Rezistenţa s-a instalat mai greu decât la administrarea sulfamidelor singure.

Cotrimoxazolul este activ faţă de *Moraxella catarrhalis, Klebsiela, Salmonela, Shigella*. Este moderat activ faţă de *Haemophilus*. Este indicat mai ales în infecţii urinare și respiratorii dar și în unele afecţiuni digestive diareice. Într-o anumită perioadă a fost considerat medicament de elecţie în febra tifoidă. Doza zilnică la adult este de circa (400mg+80 mg) X 2/ zi. La copil cu shigeloze, infecţii otice sau urinare se recomandă 40+8 mg/ kg/ zi (doza zilnică divizată în două prize egale, la 12 ore).

b) METRONIDAZOL SI SUBSTANTE ÎNRUDITE

Metronidazolul

Este un derivat de 5 – nitroimidazol

Spectru antibacterian

Este un chimioterapic bactericid faţă de bacterii anaerobe și gram negative. Este activ și faţă unele protozoare cum ar fi *Giardia, E. histolitica și Trichomonas vaginalis*.

Mecanism de actiune

Produce sub formă redusă leziuni ale ADN-ului bacteriilor sau protozoarelor.

Farmacocinetică

Metronidazolul are o foarte bună absorbţie intestinală (se absoarbe în proporţie de 98–99%). Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 10–20%. Metabolizarea este hepatică 50–60% (și cea mai mare parte din substanţe administrate se elimină sub formă de metaboliţi). Are o bună penetrabilitate în peretele intestinal și realizează concentraţii utile antibacterian în LCR, bilă, colecţii purulente. $T_{1/2}$ este de circa 8h½. Se elimină în principal prin bilă. Metaboliţii se elimină preponderent urinar.

Efecte secundare si adverse

Greţuri şi vărsături, diarei, gust metalic. Are efecte secundare la nivelul SNC (vertij, cefalee) care cedează la întreruperea tratamentului. La metronidazol ca şi la tinidazol în prezenţa etanolului pot apare reacţii de tip disulfiram. Din acest motiv este interzisă asocierea cu băuturile alcoolice.

Preparate comerciale

Flagyl®, Metronidazol®, Klim®. Doza zilnică per os pentru adult este de circa 250 mg la 12 ore, 7–10 zile în trichomoniaza vaginală. În infecţiile cu anaerobi se recomandă 35–50 mg/ kg/ zi (divizată în 3 prize/ zi). Se poate administra şi în perfuzie i.v. 2–3 g/ zi (în infecţiile grave).

Indicatii terapeutice

1. În tratamentul infecţiilor cu anaerobi.
2. În profilaxia infecţiilor cu anaerobi în toate tipurile de intervenţii chirurgicale:
– 1 g cu 2 ore înaintea intervenţiei;
– 0,5–1 g × 3/ zi, 3–5 zile după intervenţiei.
3. Metronidazolul se utilizează pentru tratamentul infecţiei tot mai frecvente cu *Helicobacter pylori*, caz în care se asociază de obicei cu amoxicilină 2 g/zi. Doza de metronidazol este în asemenea situaţii de 1,5 g/zi. Metronidazolul se mai asociază şi cu claritromicina 500 –1000 mg/zi în tratamentul aceleiaşi infecţii.
4. În terapia trichomoniazei şi în infecţiile cu *Gyardia*.

Tinidazolul

Are multe dintre caracteristicile metronidazolului. Are avantajul unui $T_{½}$ mai lung (de circa 10–12 ore). Se metabolizează în proporţie mai mică decât metronidazolul şi în proporţie de circa 50% se elimină nemodificat urinar.

Efectele secundare si adverse sunt asemănătoare cu cele ale metronidazolului. Nu se va administra în timpul sarcinii şi alăptării şi nici la pacienţi cu afecţiuni neurologice centrale.

Preparate comerciale

Fasigyn®, Tinidazol®, Typrogyn®: Există şi produşi mai noi cu proprietăţi asemănătoare tinidazolului: ninorazol, ornidazol, secondizol etc.

c) ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE

Aceasta este prima grupă de chimioterapice antibacteriene care a fost descoperită în 1929 de Fleming, fiind introdusă în practica terapeutică în vara anului 1941 la Oxford, odată cu utilizarea practică a penicilinei G, primul antibiotic din acest grup. Cu toate cele 6 decenii de la introducerea în practică a beta-lactamelor ele sunt şi azi atât cele mai utilizate dintre toate grupele de chimioterapice antibacteriene cât şi grupa cu cele mai multe componente prezente pe piaţa de medicament.

Antibioticele beta-lactamice formează grupa de chimioterapice cu cea mai mare pondere pe piaţă dacă luăm în considerare sumele de bani cheltuite pentru cumpărarea lor. Clasificările antibioticelor beta-lactamice au fost multiple şi în general au variat după gradul de extindere a cunoaşterii în acest domeniu. Actualmente din punct de vedere structural beta-lactamele se clasifică astfel:

a) Beta-lactame biciclice
– Peniciline
– Cefalosporine
– Cefamicine
– Carbapeneme etc.

b) Beta-lactame monociclice

c) Beta-lactame triciclice – aflate la început de drum pe punctul de a fi introduse în terapeutică pe scară extinsă.

Clasificarea antibioticelor beta-lactamice după structura lor chimică este prezentă în *Figura nr. 2.*

Grupa	Structură chimică	Antibiotic
Penam		Peniciline
		Oximetil-peniciline (de ex. temocilin)
		Sulfonpenicilină (de ex. sulbactam)
Carbapenem		Tienamicină (de ex. imipenem)
Clavam		Acid clavulanic
Cefem		Cefalosporină
		Oximetil-cefalosporină (de ex. cefoxitin)
Oxacefem		Oxal-cefalosporină (de ex. latamoxef)
Betalactama monociclică		Monobactame (de ex. azteronam)

Figura nr. 2. *Structura chimică a antibioticelor beta–lactamice* (după Simon și Stille, 1989)

În continuare vom prezenta unele dintre antibioticele beta-lactamice şi unele dintre particularităţile utilizării în farmacoterapie a acestei grupe de chimioterapice având în vedere în primul rând utilizarea lor în practica stomatologică.

Mecanismul de actiune

Toate antibioticele beta-lactamice inhibă sinteza peretelui bacterian, mai exact ele inhibă formarea lanţurilor de peptidoglicani ce dau soliditate peretelui bacteriei.

Beta-lactamele au o analogie structurală cu dipeptidul D–alanină–D–alanină. Peptidoglicanii au în structura lor două aminozaharuri: N–acetilglucozamină şi acidul N–acetilmuramic. De acidul N–acetilmuramic se leagă un polipeptid cu 5 aminoacizi dintre care ultimii doi formează structura D–ala–D–ala. Aceasta este înlocuită de antibioticul beta-lactamic.

Pentru formarea punţilor laterale de peptidoglicani ce dau soliditate peretelui bacterian este necesară o reacţie de transpeptidare catalizată de PBPs (Penicillin–binding proteins).

Antibioticul beta-lactamic datorită analogiei sale structurale cu dipeptidul D–ala–D–ala se leagă covalent de situsul activ al PBPs şi inhibă reacţia de transpeptidare. Nu se mai formează punţile laterale de peptidoglicani, peretele bacterian nu mai are rigiditate şi prin diferite mecanisme (variaţii ale presiunii osmotice a mediului etc.) se produce moartea bacteriei. Acest fapt explică şi efectul BACTERICID pe care-l au toate chimioterapicele din această clasă.

Acestea sunt în număr de cel puţin şase şi au în general rol enzimatic.

Nu toate antibioticele beta-lactamice au afinitate pentru toate PBP-urile. Moleculele de beta-lactame sunt mici şi pot pătrunde cu relativă uşurinţă prin peretele bacterian şi ajunge la membrana bacteriană şi apoi se leagă de PBP-uri şi le inhibă activitatea.

Spectrul antimicrobian al penicilinei G cuprinde coci gram pozitivi (streptococ, pneumococ), coci gramnegativi (gnonococ, meningococ) unele bacterii anaerobe (*Clostridium, B. fragillis*), leptospire, spirochete (*Treponema pallidum*), *B. antracis, Listeria, Pasteurella*.

Nu acţionează faţă de *P. aeruginosa*, faţă de *M. tuberculosis*. Azi practic toţi stafilococii sunt rezistenţi la Penicilina G prin mecanismul producerii de beta-lactamaze.

Penicilinele

Se clasifică în:

c_1a) Peniciline naturale

c_1b) Peniciline de semisinteză

Penicilinele de sinteză totală s-au realizat în laborator şi a fost obţinută şi penicilina G prin sinteză totală, dar ele nu se utilizează practic în primul rând datorită costului mult mai ridicat (penicilina G de sinteză totală este de 30–50 de ori mai scumpă decît cea obţinută în condiţii controlate din mucegai). Structura chimică a penicilinelor este arătată în *Figura nr. 3.*

c_1a) Peniciline naturale

Penicilinele naturale se clasifică astfel:

– cu durată scurtă de acţiune – **penicilina G, fenoximetilpenicilina**;

– cu durată de acţiune intermediară – **procainpenicilina (Efitard®)**;

– retard – **benzatinpenicilina (Moldamin®)**.

Penicilina G

Este cel mai utilizat antibiotic din lume, în cei 60 de ani de la introducerea ei în practică. Dacă în 1942 s-au produs 122 milioane de unităţi de peniciline, iar în 1943 se ajunge la 200 pacienţi trataţi, în momentul de faţă producţia de peniciline depăşeşte 70.000 de tone. Penicilina G ca şi toate celelalte peniciline are drept structură de bază acidul 6–aminopenicilanic. Fleming a extras din cultura de mucegai din genul *Penicillium* o soluţie nepurificată ce conţinea penicilină

Mecanismul de actiune

Toate beta-lactamele dintre care primul medicament a fost penicilina G acţionează prin inhibarea peretelui bacterian.

R + H : acid 6-aminopenicilanic

R–NH–(nucleu β-lactamic–tiazolidinic: S, N, O, CH_3, CH_3, COOH)

Grupa	Derivat	R
Peniciline cu spectru îngust	Penicilină G	C_6H_5–CH_2–C(=O)–
	Penicilină V	C_6H_5–O–CH_2–C(=O)–
Peniciline cu spectru lărgit	Ampicilină	C_6H_5–CH(NH_2)–C(=O)–
	Amoxicilină	HO–C_6H_4–CH(NH_2)–C(=O)–
	Mezlocilină	CH_3–SO_2–N(imidazolidinonă)N–C(=O)–NH–CH(C_6H_5)–C(=O)–
	Azlocilină	HN(imidazolidinonă)N–C(=O)–NH–CH(C_6H_5)–C(=O)–
	Piperacilină	CH_3–CH_2–N(piperazindionă)N–C(=O)–NH–CH(C_6H_5)–C(=O)–
	Apalcilin	(naftiridină, N, N, OH)–C(=O)–NH–CH(C_6H_5)–C(=O)–
Peniciline rezistente la penicilinaze	Oxacilina	C_6H_5–(izoxazol, N, O, CH_3)–C(=O)–
	Dicloxacilină	(2,6-Cl,Cl–C_6H_3)–(izoxazol, N, O, CH_3)–C(=O)–
	Flucloxacilină	(2-F,6-Cl–C_6H_3)–(izoxazol, N, O, CH_3)–C(=O)–

Figura nr. 3. *Structura unor sulfamide* (după Goodman și Gilman modificată)

Farmacocinetica

Penicilina G (benzilpenicilina) are o slabă absorbţie digestivă şi este parţial distrusă de aciditatea gastrică şi prin urmare nu se poate administra pe cale internă, ci numai pe cale parenterală (i.m., i.v.). Administrarea topică pe tegumente şi mucoase nu se face datorită riscului sensibilizării alergice. După o doză i.m. de 300 000 ui concentraţia plasmatică maximă este de 0,9 µg/ml. În sânge, penicilina G este legată în proporţie de 60% de proteinele plasmatice.

Distribuţia în organism a penicilinei G este variabilă. Nu trece prin meningele intact, dar pătrunde mai bine prin meningele inflamat şi poate atinge concentraţii utile pentru tratamentul unor meningite bacteriene. Atinge concentraţii eficiente în cele mai multe organe din corpul uman. Concentraţia în os şi dinte este mică ca şi penetrabilitatea în colecţiile purulente. Eliminarea se face în cea mai mare măsură (până la 90%) pe cale renală. Penicilina G este filtrată glomerular, este reabsorbită în tubul proximal şi apoi este secretat tubular. Cam 90% din penicilina G excretată urinar se elimină prin secreţia tubulară.

Efecte secundare si adverse

Pricipalele efecte secundare şi adverse la peniciline sunt sensibilizările alergice, dureri la locul de administrare, reacţia Herxheimer. La penicilina G s-a dezvoltat rezistenţa de către multe bacterii prin producerea de beta-lactamaze. Există şi fenomenul de sensibilizare încrucişată în cadrul grupei penicilinelor care face ca, dacă s-a produs sensibilizare la una dintre peniciline într-o anumită proporţie, pot apare reacţii anafilactice şi la alte peniciline.

Indicatii terapeutice

Ca orice chimioterapic antibacterian penicilina G se administrează ori de câte ori antibiograma arată sensibilitate la acest antibiotic. Fără antibiogramă, se administrează în lues, angina streptococică, reumatism articular acut. Doza uzuală la adult este de 1 milion U i.m. la 6 ore (4 milioane pe zi)

c1b) Peniciline de semisinteză

a) Peniciline antistafilococice

Acţionează asupra stafilococilor faţă de care azi Penicilina G nu mai are nici o acţiune. Prima penicilină antistafilococică şi în acelaşi timp prima penicilină de semisinteză a fost meticilina (a fost scoasă din uz).

Penicilinele antistafilococice care se utilizează azi sunt izoxazolilpenicilina: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina etc.

Oxacilina

Este o penicilină de semisinteză acidorezistentă (şi deci se poate administra pe cale internă) având o absorbţie digestivă de 35%.

Este rezistentă la unele penicilnaze produse de stafilococi, dar la altele nu. Acţiunea asupra altor bacterii (ex. streptococul) este mult mai mică decât cea a penicilinei G. Circulă legată de proteinele plasmatice în proporţie 90%. Eliminarea este preponderent renală. $T_{1/2}$ de 40 minute. După o oră de la o doză de 1g*(administrată pe cale internă). Concentraţia plasmatică este de 15 µg/ ml (faţă de CMI pentru stafilococul auriu de 0,4–10 µg/ ml). Doza zilnică pentru adult este de 4 g/ zi (pe cale internă sau i.m.), iar pentru copil de 100 mg/ kg. Doza zilnică va fi fracţionată în 4 prize egale, una la 6 ore.

Produse comerciale: **Oxacilina®** , **Oxacillin®**, **Prostaphillin®** etc.

Cloxacilina

Este mai activă față de stafilococ comparativ cu oxacilina (CMI 0,2 µg/ ml). Este și ea acidorezistentă și se poate administra pe cale internă iar absorbția digestivă este mai bună decât cea a oxacilinei (circa 43% pentru cloxacilină). Doza este de 250–500 mg la 6 ore pentru adult și 50 mg/ kg pe zi pentru copil.

Produse comerciale:

Orbenin®, Cloxapen®, Tagopen®

Dicloxacilina

Are o biodisponibilitate superioară cloxacilinei, ajungând până la 80–85%. CMI este de 0,1–0,2 µg/ ml. După o doză dată pe cale internă de 0,5 g concentrația plasmatică maximă atinge 12 µg/ ml (la 2 ore). Doza pentru adult este de 250–500 mg la 6 ore, iar pentru copil 25 mg/ kg/ zi (doza zilnică divizată în 4 prize egale, una la 6 ore).

Produse comerciale:

Dynapen®, Dicloxacillin®, Diclocil®

Nafcilina

Este mai rezistentă la penicilinazele stafilococice decât toate celelate peniciline de semisinteză, dar este și mai scumpă. Este activă la doze mari și față de unele enterobacteriacee. CMI față de *Stafilococus aureus* este de 0,06–2 µg/ ml. Este legată de proteinele plasmatice în proporție de 80%. Doza zilnică uzuală la adult este de 0,5 g la 6 ore (în infecții severe până la 6–8 g/ zi) . La copil 100 mg/ kg/ zi.

Preparate comerciale:

Unipen®, Nafcilin®

b) Peniciline cu spectru lărgit

Sunt peniciline cu un spectru mai larg decât al penicilinei G. După structura lor chimică sunt aminopeniciline. Cele mai importante în practică sunt: ampicilina, amoxicilina, epicilina, ciclacilina.

Există promedicamente pentru ampicilină (bacampicilina, pivampicilina, talampicilina) care ameliorează biodisponibiliatea ampicilinei. Și hetacilina (Versapen®) eliberează ampicilina în organism. Prezentăm, în continuare, cîteva dintre penicilinele de semisinteză cu spectru lărgit.

Ampicilina

Este o aminopenicilină de semisinteză cu spectru lărgit în raport cu Penicilina G.

Ampicilina este inactivată de beta-lactamaze.

Are o farmacocinetică mai bună decât a penicilinei G este acidorezistentă și se poate administra atât pe cale internă cât și pe cale parenterală.

Spectrul ei este mai larg decât al Penicilinei G incluzând și *H. influenzae, Salmonella, Shigella, E. coli* și unele tulpini de *Proteus*. Intensitatea acțiunii sale față de cocii gram pozitivi este mai redusă decât acțiunea penicilinei G. Are însă o acțiune mai eficientă pe enterococi. Acțiunea sa pe Bacteroides fragilis este mai slabă decât a Penicilinei G. Se absoarbe bine oral. Circa o treime din ampicilina administrată se regăsește în urină. Acest antibiotic se concentrează foarte bine în bilă unde atinge concentrații de 40 de ori mai mari decât cele din plasma sanguină. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este de 60–90 minute, mai lung deci decât în cazul Penicilinei G.

O doză orală de 0,5 g de ampicilină duce la obținerea unei concentrații maxime sanguine de 3 µg/ ml la 2 ore după administrare. Administrarea intramusculară a unei doze de 1 g duce la obținerea unei concentrații serice de 7–10 µg/ ml la o oră după administrare. Aceste valori sunt

cu mult mai mari decât cele necesare unei acțiuni eficiente antienterococi (care au CMI de 1,5 μg/ ml). Este o substanță puțin toxică, dar poate da uneori accidente alergice redutabile fiind unul dintre antibioticele la care apar cel mai frecvent reacții de sensibilizare. (Capacitatea de alergizare de 5 ori mai mare decât Penicilina G.)

Este preferabilă administrarea ei pe stomacul gol, înainte de masă, deoarece administrarea pe stomacul plin reduce cu 30% absorbția. Doza uzuală orală pentru adult este de 2–4 grame/ zi divizată în trei sau patru prize egale (una la 6 ore). În infecții severe se poate ajunge la 6–12 g/ zi. În meningite se administrează parenteral până la 300–400 mg/ kg/ zi la copil și 12 g parenteral (divizat în 4 prize egale) la adult.

Un efect secundar mai particular al ampicilinei este un tip aparte de erupție cutanată maculo-papuloasă nepruriginoasă ce poate apare uneori.

Mai poate produce gastralgii, granulopenii și foarte rar agranulocitoză.

Talampicilina (**Talpen®**) și pivampicilina sunt esteri ai ampicilinei care sunt hidrolizați la nivelul mucoasei intestinale și parțial și în sângele port la ampicilină fiind considerate de aceea premedicamente ale ampicinei. Absorbția digestiva este mai bună decât a ampicilinei și mai puțin influențată de prezența alimentelor în tractusul digestiv.

Talampicilina nu este activă în lumenul intestinal.

Doza de pivampicilina la adult este de 0,75 g la 6 ore sau 1 g la 8 ore.

Ampicilina se comercializează sub denumiri cum ar fi: **Ampicilina®**, **Deripen®**, **Amcil®**, **Omnipen®**, **Polycillin®**, **Penbutin®**. Capsulele de ampicilină au 0,250 și 0,5 g iar flacoanele injectabile 0,5 g sau 1 g.

Amoxicilina

Este ca și ampicilina o aminopenicilină de semisinteză dar a fost introdusă în practica terapeutică după ampicilină. Este și ea sensibilă la beta-lactamazele bacteriene. Ca și ampicilina se poate administra în condiții bune pe cale internă.

Este mai rapid absorbită digestiv decât ampicilina, alimentele eventual prezente în tubul digestiv neinfluențându-i absorbția. Efectul bactericid al amoxicilinei este mai intens decât al ampicilinei. Eliminarea renală este întârziată de probenecid. Circa 50% se excretă nemodificată prin urină. Amoxicilina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 20%.

Are o destul de bună permeabilitate în țesuturile inflamate.

Doza uzuală pentru un adult per os sau i.m. este de 1–1,5 g la 8 ore, dar poate fi și mai mare (25–50 mg/ kg). În tratamentul „minut" al gonoreei se utilizează o doză unică de 3 g. În febra tifoidă la adult 2–4 g/ zi 14 zile, iar la copii cu aceeași boală 2 g/ zi 21 zile.

Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este de 60 de minute. O parte din amoxicilină se elimină în secreția bronșică și este de preferat în infecțiile bronșice ampicilinei. Incidența efectelor secundare gastrointestinale este mai redusă la amoxicilină față de ampicilină. Utilizarea ei în stomatologie a crescut în ultimul deceniu.

Pentru a utiliza mai eficient acțiunea antibacteriană destul de extinsă a amoxicilinei și a preveni degradarea ei de către beta-lactamazele bacteriene s-au realizat asociate ale amoxicilinei cu clavulanatul de sodiu sau potasiu etc.

Denumiri comerciale ale amoxicilinei sunt: **Amoxil®**, **Alfamox®**, **Larotid®**, **Polymox®**.

c) Penicilinele antipseudomonas

Sunt peniciline de semisinteză active față de una dintre cele mai nocive bacterii patogene – *P. aeruginosa*.

Din punct de vedere structural aceste peniciline se clasifică în:

- ureidopeniciline
  - mezlocilina

– azlocilina
– piperacilina

- caboxipeniciline
  – carbenicilina
  – carindacilina
  – ticarcilina

Sunt active și față de alte bacterii G+ și G– în afară de *P. aeruginosa.*

Carbenicilina

A fost prima penicilină antipseudomonas utilizată terapeutic. Se administrează uzual numai pe cale parenterală, deoarece absorbția digestivă este redusă. După o doză i.m . de 1 g nivelul seric atins este de 15–20 µg/ ml la 2 ore. Legarea de proteinele plasmatice este de 50%. Are o toxicitate mică. La doze mari poate apare hipokalemie și poate reduce agregarea plachetară. Doza zilnică uzuală la adult este 2–4 g i.m. (divizată în 4 prize egale) dar în situații grave (septicemii, peritonite) se pot administra i.v. în perfuzie și 10–30 g/ zi. Pentru mărirea acidorezistenței s-au realizat esteri cum ar fi indanilcarbenicilina (**Geocillin®**) și fenilcarbenicilina sodică. Aceste medicamente se pot da și pe cale internă (în doză zilnică la adult de 2–8 g).

Ticarcilina

Este destul de asemănătoare cu carbenicilina, dar este de 2–4 ori mai activă față de Pseudomonas aeruginosa. Are mai puține efecte secundare. Se administrează intramuscular 200–300 mg/ kg/ zi în infecții severe (doza zilnică va fi divizată în 4 prize egale).

Preparate comerciale: **Ticar®**

Azlocilina, mezlocilina și piperacilina

Sunt ureidopeniciline cu o activitate de circa 10 ori mai mare antipseudomonas decât cabenicilina.

Doza zilnică la adult este de circa 8 g i.m sau i.v.

Mezlocilina are o activitate ridicată și față de Klebsiella.

Produse comerciale: **Azlin®**, **Mezlin®**, **Piperacilin®**.

Cefalosporine

Sunt al doilea mare grup de antibiotice beta-lactamice introdus în terapie. Primele cefalosporine au fost extrase de Brotzu, în 1948, din Cephalosporium acremonium, dar toate cefalosporinele utilizate azi sunt de semisinteză. Cefalosporinele sunt din punct de vedere structural derivați ai acidului 7–amino–cefalosporanic.

Mecanism de actiune

Este similar cu al altor antibiotice beta–lactamice și anume inhibarea peretelui bacterian.

Clasificare

Cefalosporinele se clasifică în primul rând în funcție de spectrul lor antibacterian și într-o măsură și în funcție de momentul introducerii în practică în 4 generații. Structura chimică a unor cefalosporine este prezentată în *Figura nr. 4*.

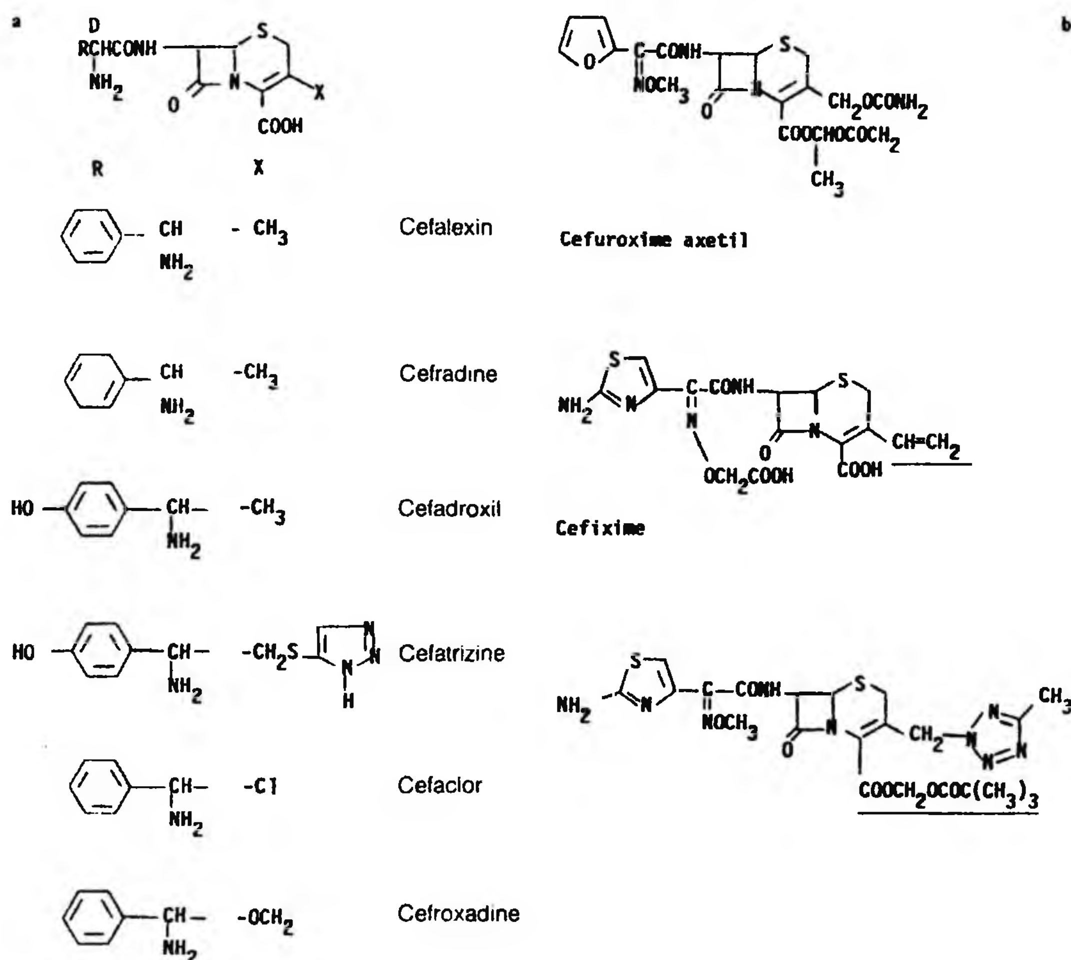


Figura nr. 4. *Structura chimică a unor cefalosporine* (după Neumann, 1987)

1. **Prima generaţie** cuprinde: cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefapirina etc. şi este activă faţă de bacterii G+ (ex. streptococ, pneumococ etc.). Nu este activă asupra stafilococilor, *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, E.coli* şi nici asupra bacilului *Koch* şi a unor germeni anaerobi cum ar fi *B. fragilis*.

2. **A doua generaţie** de cefalosporine (care include şi cefamicinele, cu o structură uşor modificată) cuprinde substanţe cum ar fi cefamandolul, cefonicidul, cefuroxima, cefoxitina, cefotetanul, cefprozilul, loracarbef, ceforamid.

Are un spectru antibacterian lărgit în direcţia bacteriilor G–. Spectrul include *Klebsiella şi H. influenzae*. După administrarea parenterală ating nivele eficiente antibacteriene în plasmă şi în multe ţesuturi dar numai cefuroxima, dintre cefalosporinele de generaţia a 2-a, trece în mod eficient prin bariera hematoencefalică şi atinge concentraţii utile în tratamentul meningitelor şi meningo–encefalitelor.

3. **Generaţia a 3-a de** cefalosporine, introdusă în practică în anii 80, cuprinde: ceftriaxona, cefoperazona, cefotaxima, ceftizoxima, moxalactama, ceftibutenul, cefixima, ceftazidima. Este considerată una dintre cele mai utile grupe de medicamente în practică, atât prin spectrul antimicrobian cât şi prin calităţile farmacocinetice. Spectrul antibacterian include o lărgire în

direcția bacteriilor G– (include *Neisseria, Hemophilllus, Seratia marcens, Citrobacter*). Ceftazidima și cefoperazona și parțial ceftriaxona au acțiune și anti *Pseudomonas aeruginosa*.

Ceftizoxima și moxolactama au activitate bună față de *B. fragilis*. Farmacocinetica este foarte favorabilă pentru multe substanțe din această grupă. Ceftriaxona ($T_{1/2}$ 7–8 ore) se poate administra la 12 ore distanță și chiar în unele situații parenteral o singură dată/ zi, 30–50 mg/ kg. Celelalte cefalosporine din această generație se administrează în doze de 25–100 mg/ kg/ zi doza zilnică divizată în 3 prize egale (una la 8 ore).

Există o bună eficiență în infecții urinare iar cefoperazona și ceftriaxona ating concentrații ridicate în bilă, os, lichid de ascită, articulații, exudate pleurale etc. Cefalosporinele acestei generații sunt eficiente în tratamentul meningitelor bacteriene. Nu sunt eficiente față de *Listeria monocytogenes*. Sunt antibiotice ce se recomandă în tratamentul multor infecții la persoanele cu o imunitate compromisă.

4. **Generația a 4-a** de cefalosporine a fost introdusă în practică în anii 90. Cele mai importante cefalosporine din această grupă utilizate în practică sunt: cefepima, cefpiroma. Aceste substanțe au o activitate crescută antipseudomoniazică și nu sunt distruse de beta–lactamazele ce scindează în mod obișnuit celelalte beta–lactame. Au o serie de caracteristici ce vor fi prezentate în continuare.

Deoarece generația a 4-a de cefalosporine reprezintă una dintre cele mai importante posibilități terapeutice actuale în infecția bacteriană cu germeni rezistenți la multe alte chimioterapice antibacteriene, extinderea acestei generații de cefalosporine este o speranță ce se dorește a se materializa în timp cât mai scurt.

Principalele caracteristici ale generației a 4-a de cefalosporine sunt prezentate în continuare:

a) Reprezintă un progres major în chimioterapia antibacteriană

b) Principala deosebire structurală față de generația a 3-a este introducerea:

– unei grupări de AMONIU CUATERNAR în poziția C3 a nucleului cefemic

– grupării 2–amino–5–tiazolil în poziția C7 a catenei laterale (la Cefpiromă și Cefepimă).

– unei grupări 5–amino în poziția 2–tiazolil (la Cefluprenam, Cefclidin, Cefazopram).

În general, cefalosporinele din generația a 4-a conțin și un NUCLEU AZOLIUM.

<u>*Caracteristici farmacodinamice si farmacocinetice ale generatiei a 4-a de cefalosporine*</u>

– Spectru bacterian lărgit față de generația a 3-a și activitate farmacodinamică antibacteriană mai intensă (de exemplu sunt active pe *P. aeruginosa* rezistent la generația a 3-a).

– Activitate față de Enterobacteriaceele producătoare de ESBLs (beta–lactamaze cu spectru extins) rezistente la generația a 3-a.

– Generația a 4-a are activitate față de stafilococi rezistenți la generația a 3-a de cefalosporine.

– Bună activitate față de *E. coli, E. cloacae, Klebsiela, Seratia, Morganela* etc.

– Cefclidina este foarte activă față de bacilii G–

– Generația a 4-a, datorită structurii amfotere, penetrează ușor canalele membranare externe bacteriene mai ales la germenii G–.

– Posibilitatea de a administra Cefpiroma și Cefepima în numai două prize zilnice (una la 12 ore) datorită $T_{1/2}$ mai lung.

– Bună penetrare în fluidele organismului (ex în LCR).

– Spre deosebire de cefalosporinele din generația a 3-a care sunt inductoare ale producerii de beta–lactamaze cromozomial din grupa ampC, cefpiroma și cefepima nu induc sau au risc redus de inducere a producerii acestor beta–lactamaze.

O altă caracteristică este aceea că această generație este mult mai rezistentă comparativ cu cefalosporinele din generația a 3-a la acțiunea beta–lactamazelor cromozomiale sau plasmidice

şi că nu induce sinteza de beta–lactamaze bacteriene. Are o foarte crescută afinitate faţă de PBP2 şi PBP3 din *E. coli* şi faţă de PBP3 din *P. aeruginosa* (Gialdroni – Grassi şi Grassi, 1993).

Cefalosporina	oral	i.v.	T1/2 (ore)	Legarea de proteine (%)	Eliminare renală	Metabolizare
I generaţie						
Cefalotin	Nu	Da	0,5	70	Da, T	Da
Cefazolin	Nu	Da	2,0	85	Da, T	Nu
Cefalexin	Da	Nu	1,0	15	Da, T	Nu
Cefradin	Da	Da	0,5	18	Da, T	Nu
Cefadroxil	Da	Nu	1,5	20	Da, T	Nu
Cefaclor	Da	Nu	1,0	25	Da, T	Da
Cefprozil	Da	Nu	1	20	Da, T	Nu
Loracarbef	Da	Nu	1	25	Da, T	Nu
a II-a generaţie						
Cefamandol	Nu	Da	0,7	70	Da, T	Nu
Cefuroxima	Da	Da	1,7	35	Da, T	Nu
Cefonicid	Nu	Da	3,5-4,0	>90	Da, T	Nu
Cefoxitin	Nu	Da	0,8	70	Da, T	Nu
Cefotetan	Nu	Da	3,5-4,0	85	Da, T	Nu
Cefmetazol	Nu	Da	1,5	65	Da, T	Nu
Cefprozil	Da	Nu	1,3	45	Da, T	Nu
a III-a generaţie						
Cefotaxima	Nu	Da	1,0	50	Da, T	Da (activ)
Ceftizoxima	Nu	Da	1,8	30	Da, T	Nu
Ceftriaxona	Nu	Da	06-Aug	90	Da, T	Nu; bilă 60%
Moxalactam	Nu	Da	2,0	60	Da, G	Nu
Cefixima	Da	Nu	03-Apr	75	Da, T	Nu
Ceftazidima	Nu	Da	1,6-2	15	Da, G	Nu
Cefoperazona	Nu	Da	2	85	Da, T	Nu; bilă 75%
Cefpodoxima	Da	Nu	1,2	25	Da, T	Nu
Ceftibuten	Da	Nu	2,5	65	Da	Nu
a IV-a generaţie						
Cefepima	Nu	Da	-	-	-	-
Cefpiroma	Nu	Da	1,7	10	Da, G	Nu

G – glomerular
T – tubular
* – calea principală

Tabel nr. 1. *Parametrii farmacocinetici ai cefalosporinelor* (după Brody şi colab., 1998)

Prezentăm în continuare caracteristicile câtorva cefalosporine.

Cefotaxima

Este una dintre cele mai utilizate cefalosporine din generaţia a 3-a (CG3).

Spectru de actiune antibacteriană

Este extins nu numai faţă de germeni G+, dar şi faţă de bacterii G–. Are o oarecare acţiune şi faţă de unii anaerobi.

Farmacocinetică

Proprietățile farmacocinetice sunt remarcabile. După administrarea i.m. a unei singure doze de 1 g se obțin nivele terapeutice eficiente față de multe bacterii timp de mai multe ore. $T_{1/2}$ de 75–80 minute.

Eliminarea se face în mare masură pe cale renală (90%). Circa 60% din substanța administrată se elimină renal nemodificată iar circa 30% se elimină sub formă de metaboliți. Se leagă în proporție de 32–50% de proteinele plasmatice.

Indicatii terapeutice

– Infecții cu germeni sensibili (renale, genitale, ORL, biliare, intestinale, respiratorii etc).
– Infecții sistemice generalizate (septicemii).
– Antibioprofilaxie pentru pacienții cu sindroame imunodepresive.
– Pacienți neutropenici.
– Profilaxia endocarditei la pacienții cu valvulopatii ce necesită terapie stomatologică.
– Tratament monodoză a gonoreei (1–2 g i.m.).

Efecte secundare si adverse

– Puține. În primul rând reacții alergice (inclusiv eozinofilie și diaree apoasă).
– Șocul anafilactic este rar.
– Rareori se constată creșterea reversibilă a nivelului transaminazelor.
– Uneori test Coombs pozitiv.

Ceftriaxona

Este cea mai reputată cefalosporină din CG3 și a fost lansată de firma Roche sub denumirea de **Rocephine®**.

Activitate antibacteriană

– Are un spectru larg antibacterian cuprinzând: germeni G+ și G–
– Este activă și asupra unor germeni anaerobi.

Farmacocinetica

Are o farmacocinetică deosebit de avantajoasă. Se poate administra atât pe cale internă cât și pe cale parenterală. Are o foarte bună biodisponibilitate după administrare pe cale internă iar după administrarea intramusculară biodisponibilitatea se apropie de 100%. Are o ridicată legare de proteinele plasmatice (circa 85%).

Ceftriaxona are o bună penetrabilitate în țesuturile inflamate, în os, în abcese, în articulații, în lichidul peritoneal, pericardic și de ascită. Concentrația în LCR atinge circa 17% din concentrația plasmatică ceea ce în general este suficient pentru tratamentul infecțiilor bacteriene meningiene.

Administrarea de 50–100 mg/ kg/ zi i.m. la adult la concentrații în LCR de 2–3 ori mai mari de CMI pentru majoritatea bacteriilor ce dau meningite.

Are o bună penetrabilitate la nivelul aparatului urogenital (indicată în infecții urinare, prostatite, metrite, metroanexite etc.)

Eliminarea se face preponderent renal (50–60% din antibiotic se elimină nemodificat prin urină iar restul prin bilă)

Indicatii terapeutice

– toate infecțiile cu germeni sensibili la acest medicament
– infecții la pacienți cu o capacitate de apărare imunitară redusă

– infecții ale aparatului respirator și infecții ORL
– infecții genitale
– meningite bacteriene
– tratamentul cu doză unică a gonoreei (0,5–1 g i.m.)
– profilaxie preoperatorie în intervenții colorectale, stomatologie etc.
– la pacienții dializați (la care doza este aproximativ egală cu doza persoanelor nedializate)

Efecte secundare si adverse
– Ceftriaxona are o bună toleranța și relativ puține efecte secundare și adverse
– Modificări hematologice (leucopenie, eozinofilie, etc.) la 1–2% dintre pacienți
– Reacții cutanate: prurit, dermatită alergică, eritem cutanat etc (la circa 1% dintre pacienți)
– Cefalee, vertij etc (rare).
– Tulburări gastro-intestinale (în cazul administrării pe cale internă) la circa 1–2% din pacienți (diaree, vomă, glosite și stomatite).

Posologie
Doza de circa 50 mg /kg/ zi este considerată suficientă în marea majoritatea cazurilor.

Cefepima

Este probabil cea mai utilizată practic actualmente, cea mai vizată în perspectiva viitorului imediat dintre cefalosporinele generatiei a IV-a. Structura cefepimei este arătată în Fig. nr 5

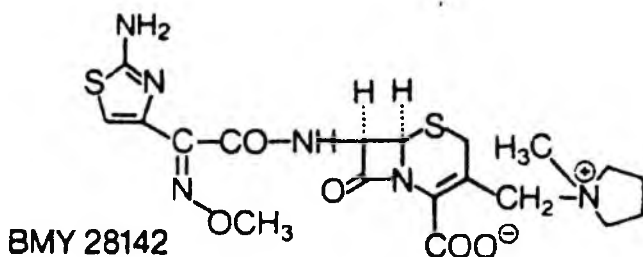


Figura 5. *Structura chimică a cefepimei* (după Grassi și Grassi, 1993)

Particularități ale spectrului antibacterian
Conservă caracteristicile de bază ale spectrului cefalosporinelor din generația a III-a la care se adaugă unele particularități deosebit de favorabile terapeutic cum ar fi:
a) rezistența la beta–lactamazele cu spectru extins (care inactivează cefalosporinele din CG3);
b) rezistența la beta–lactamazele cromozomiale produse de unele bacterii cum ar fi *Enterobacter*;
c) Activitate foarte ridicată în infecții cu *Neisseria* și *Haemophilus*.

Cefepima este activă față de enterobacteriaceele rezistente la unele cefalosporine din generația a 3-a cum sunt ceftazidima sau cefotaxima. Are o acțiune intensă față de multe bacterii G– (*H. influenzae, N. meningitidis, Moraxella catarrhalis* etc.). Cefepima este foarte eficientă în terapia infecțiilor cu stafilococ producător de beta–lactamază precum și față de unii anaerobi G+ (*Fusobacterium, Clostridium* etc) cât și asupra unor coci G+ cum este *S. pneumoniae și S. pyogenes*. Activitatea față de *Bacteroides* este slabă (King și colab., 1990).

Indicatii terapeutice

– La fel ca toate antibioticele ce se administrează în cazul infecțiilor cu bacterii sensibile la cefepimă.

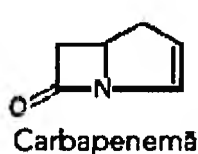
– Se recomandă îndeosebi în infecții severe.

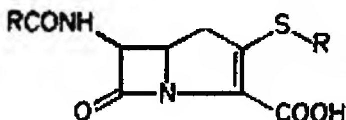
Efecte secundare si adverse (relativ rare) sunt cele digestive (vomă, constipație, diaree), cefalee, febră, alergie încrucișată cu unele peniciline.

Cel mai cunoscut produs comercial: **Maxipime®** (utilizat în SUA).

c3) Carbapeneme

Sunt beta lactame biciclice mai nou identificate și introduse în terapie. Structura lor generală este arătată în *Figura nr. 6.*





Tienamicină
(de ex. imipenem)

Figura nr. 6. *Structura generală a carbapenemelor*

Din această grupă de antibiotice beta–lactamice se utilizează practic imipenema și meropenemul.

Mecanismul de actiune constă în inhibarea sintezei peretelui bacterian

Spectrul de acțiune cuprinde bacterii G+ (streptococi, pneumococi etc.), unele enterobacteriacee, *Haemophilus*, *Neisseria* dar și *P. aeruginosa*. Carbapenemele sunt active față de bacterii anaerobe inhibând inclusiv *Bacteroides fragilis*. Au un oarecare efect și împotriva *Mycobacterium*. Este activ față de Stafilococi producători de beta–lactamază. O particularitate importantă a carbapenemelor este puternicul lor efect post–antibiotic întâlnit atât în cazul bacteriilor G+, cât și a celor G–.

Rezistența carbapenemelor la acțiunea beta–lactamazelor bacteriene este mai mare decât cea a altor beta–lactame. Ele sunt totuși hidrolizate de unele beta–lactamaze cu spectru extins produse de *Bacteroides* și de *Xanthamonas maltophilla*.

Farmacocinetică

Imipenema nu se absoarbe pe cale digestivă și de aceea se administrează parenteral. Ea este hidrolizată de o enzimă ce se găsește în corpul omului și altor mamifere, și anume, de o dipeptidază ce se găsește la nivelul marginii în perie de la nivelul tubului renal proximal. Această enzimă denumită dihidropeptidază I este foarte activă astfel încât concentrația imipenemei ce ajunge nescindată în urină este foarte mică. (Krapp și colab., 1982; Mandell și Sande, 1991). A fost identificat un inhibitor al acestei enzime renale, și anume, cilastinul.

Preparatele utilizate azi conțin imipenem–cilastin. În aceste condiții în urină se regăsește nemodificată chimic circa 70% din cantitatea de imipenemă administrată. Imipenema și meropenema au o bună penetrație în lichidul peritoneal, în os, în dinte, în articulații și în LCR.

Farmacocinetica meropenemei se caracterizează printr-o penetrație în multe țesuturi și fluide din organism, raportul mediu dintre concentrația tisulară și cea plasmatică este de 17% la 55%, iar în pulmon se ating valori între 18%–26% din cele plasmatice (Byl și colab., 1999).

Indicatii terapeutice

În infecții severe cu germeni cuprinși în spectrul de acțiune și care sunt rezistenți la alte antibiotice, la pacienți cu apărarea imunitară deficitară (pacienți neutropenici, neoplazici, infectați HIV etc), în meningite severe, infecții osoase și articulare.

Imipenema–cilastatin este de asemenea utilă în infecții urinare, și în infecții mixte cu germeni aerobi și anaerobi.

Efecte secundare si adverse

Nu sunt prea frecvente. Circa 1–2% dintre pacienții care primesc imipenemă–cilastatin au grețuri, vomă, reacții alergice cutanate. La circa 5% dintre pacienți crește nivelul unor enzime hepatice. La doze mari, de peste 6 g/ zi, pot apărea convulsii (Stroescu, 1999). Dozele uzuale sunt de 0,5 g imipenemă la 6 ore și pot ajunge până la 1 g la 6 ore/ zi.

Produsele comerciale cele mai folosite care asociază imipenemă și cilastatin sunt: **Primaxin®**, **Conet®** , **Tienam®** etc.

Rezistenta bacteriană la carbapeneme

Este o problemă interesantă din punct de vedere teoretic și preocupantă din punct de vedere practic, deoarece carbapenemele sunt considerate unele dintre cele mai performante antibiotice antibacteriene de care se dispune în acest moment.

În 1989, Moellering și colab. consideră că eficiența imipenemei și stabilitatea crescută a acesteia față de acțiunea beta–lactamazelor este dată de 3 factori:

a) dimensiunile mici ale moleculei fapt ce-i permite să treacă mai ușor prin peretele bacterian și să ajungă la PBP-uri;

b) structura sa hidrofilă;

c) configurația sarcinilor (zwitterionica).

Apariția de sușe de *P. aeruginosa* rezistente la imipenemă a fost considerată pe bună dreptate unul dintre cele mai puțin dorite evenimente legate de rezistența bacteriană la antibiotice. Gaynes și Culver, 1992 au arătat că în 1995 circa 25% dintre tulpinile de *P. aeruginosa* implicate în infecții nosocomiale aveau un MIC crescut la imipenemă iar 17% dintre tulpinile de *P. aeruginosa* aveau un MIC crescut la meropenemă.

Mecanismul acestei rezistențe dobândite la imipenemă este asociat cu pierderea de pe membrana externă (a germenilor rezistenți), a unei proteine cu o greutate moleculară de 46–48 kDa. Această proteină numită OprD2 are un rol important în permeabilizarea celulei bacteriene la imipenemă. Yoshihama și colab., 1991, au arătat că această proteină sub formă de trimer formează un canal prin care pătrund moleculele de carbapenemă în celula bacteriană.

Meropenema

Este un antibiotic carbapenemic mai nou decât imipenema și care diferă de imipenemă prin aceea că este rezistent la acțiunea dihidropeptidazei I renală și prin aceea că activitatea sa contra bacililor G– este mai mare decât a imipenemei. Are o importantă activitate anti *Pseudomonas aeruginosa*. Referitor la activiatea contra bacililor G– este de observat că față de alte beta–lactame (și îndeosebi față de cefalosporinele din generația a 3-a, de exemplu, ceftazidima) care se leagă preferențial de PBB3 (Jackson și Kropp 1992), imipenema se leagă preferențial de PBP2. Legarea de unul sau altul dintre PBP-uri are însă importante consecințe pentru efectele pe care antibioticul îl va avea față de celula bacteriană. Se știe că unul dintre mecanismele pato-

genice ce fac deosebit de severe multe infecții cu *P. aeruginosa* și alți germeni G– este acela al eliberării de endotoxină implicată în patogenia șocului și în unele leziuni tisulare (Cross și Opal, 1995).

Analizându-se ce efect au diferite beta–lactame cu acțiune bactericidă față de bacteriile G– s-a constatat că antibioticele care produc filamentarea bacteriei înaintea lizei finale a acesteia determină o mai mare eliberarea de endotoxină comparativ cu beta–lactamele care determină formarea de sferoplaști înaintea lizei bacteriene.

Formarea de sferoplaști este corelată îndeosebi cu legarea beta–lactamei de PBP2 pe când formarea de filamente este considerată a fi determinată de legarea antibioticului de PBP3.

Unul dintre elementele de superioritate ale carbapenemelor față de alte beta–lactame este legarea preferențială de PBP3 (Trautmann și colab., 1998; Prins și colab., 1995). Meropenema este superioară imipenemei atât în ceea ce privește MIC și numărul mai redus de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* rezistente dar și prin aceea că formarea de sferoplaști este mult mai mare.

Grupul Bush-Jacoby-Meedeiros	Grupul de β-lactamaze dupa clasif. Bush 1989	Clasa corespondenta de β-lactamaze in clasif. Sykes	Clasa de β-lactamaze in clasif. Mitsuhashi-Inonue	Clasa moleculara de β-lactamaze	Substratul preferat	Enzime reprezentative
1	1	ia Ib Id	CS-ase	C	Cefalosporine	Amp C, MIR-1
2a	2a	Neinclusă	PC-ase V	A	Peniciline	Penicilinazele bacteriilor G+
2b	2b	III	PC-ase I	A	Peniciline Cefalosporine	TEM-1, TEM-2
2be	2b	Neinclusă	CX-ase	A	Peniciline Cefalosporine Cu spectru extins Monobactame	TEM-3, TEM-26, SHV-2, SHV-6
2br	Neinclusă	Neinclusă	Neinclusă	A	Peniciline	TEM-30, TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PC-ase IV	A	Penicilină Carbenicilină	PSE-1, PSE-3 PSE-4
2d	2d	V	PC-ase II PC-ase III	D	Peniciline (și Cloxacilina)	OXA-1 pînă la OXA-11
2e	2e	Ic	CX ase	A	Cefalosporine	Cefalosporinaze inductibile din Proteus Vulgaris
2f	Neinclusă	Neinclusă	Neinclusă	A	Peniciline Cefalosporine Carbapeneme	NMC-A din Enterobacter Sme-1 din Seratia marcescens
3	3	Neinclusă	Neinclusă	B	Marea majoritate a β-lactamelor inclusiv carbapeneme	L1 CcrA din Bacteroides fragills
4	4	Neinclusă	Neinclusă	Nedetem.	Peniciline	Penicilinaze din Pseudomonas

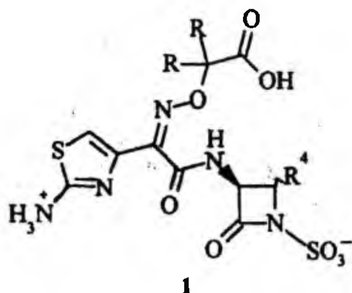
Tabel nr. 2. Activitatea „in vitro" a imipenemei și meropenemei față de izolate clinice de *P. aeruginosa* (după Trautmann și colab., 1998)

La o concentrație de 5 ori mai mare decât MIC50, meropenema determină „in vitro" transformarea a peste 80% dintre bacteriile *P. aeruginosa* în sferoplaste (după 2 ore). Expunerea la concentrații mici de meropenemă (0,5 MIC) determină o formare crescută de forme filamentoase și o mai mare eliberare de endotoxine. La concentrații de 2 ori mai mari decât MIC, atât meropenema, cât și imipenema, determină o mult mai slabă eliberare de endotoxină din *P. aeruginosa* decât ceftazidina. Formarea masivă de sferoplaste se întâlnește la o concentrație de meropenemă de peste 4µg/ml. Aceasta este o concentrație ce se atinge cu doze terapeutice de meropenemă (după 1 g de meropenemă administrată parenteral, concentrația plasmatică depășește 5µg/ml și se mențin la acest

nivel cel puţin 3 ore (Drusano şi colab.,1995). În toate situaţiile, chiar dacă uneori costul terapiei este relativ ridicat, se vor utiliza doze terapeutice adecvate de antibiotic.

c4) Monobactame

Sunt beta–lactame monociclice. Multă vreme a existat dogma conform căreia antibioticele beta–lactamice trebuie în mod obligatoriu să aibă două cicluri în moleculă. Existenţa monobactamelor a căror structură este arătată în *Figura nr. 7*, a infirmat această dogmă şi a deschis perspective interesante pentru lărgirea gamei antibioticelor beta–lactamice.



Aztreonam : **1a** R = R^4 = Me
(3*S*,4*S*); 3,4-*trans*
Carumonam : **1b** R = H, R^4 = CH_2OCONH_2
(3*S*,4*S*); 3,4-*cis*

Figura nr. 7. *Structura monobactamelor* (după Nagy şi colab., 1993)

Structura generală a monobactamelor

După realizarea în 1981 a primei structuri de beta–lactame monociclice s-au făcut numeroase cercetări vizând obţinerea de noi structuri, fapt încurajat şi de activitatea ridicată a aztreonamului şi camuronamului faţă de bacterii G– şi stabilitatea ridicată la beta–lactamaze. Giante şi colab., 1998, au sintetizat tio şi bitiocarbamat monobactame care au promiţătoare perspective de a deveni medicamente de uz clinic. Monobactamele utilizate actualmente în terapeutică sunt aztreonamul, camuronamul şi tigemonamul.

Mecanismul de actiune este acelaşi cu al altor antibiotice beta–lactamice. Sunt substanţe bactericide cu o mare afinitate faţă de PBP-ul 3 al bacteriilor Gram–negative.

Spectrul antibacterian

Cuprinde bacili gram negativi, majoritatea enterobacteriaceelor, *P. aeruginosa. H. influenze* şi gonococi. Este rezistent la beta–lactamaze produse de bacilii gram–negativi aerobi dar poate fi inactivat de unele beta–lactamaze produse de *Klebsiella* şi *Pseudomonas*. Nu este activ faţă de anaerobi şi nici faţă de germeni gram pozitivi.

Farmacocinetică

Aztreonamul administrat la omul adult în doză de 1 g i.m. atinge o concentraţie plasmatică maximă de circa 50 µg/ml.$T_{1/2}$ este de 1,7 ore iar după 8 ore se menţin nivele serice de circa 3.5 µg/ml. Legarea de proteinele plasmatice este în proporţie de 50–60%. Este eliminat în proporţie de circa 70% pe cale renală. Are o bună penetrabilitate tisulară şi atinge în bilă LCR şi în unele ţesuturi concentraţii înalte eficiente terapeutic.

Analiza parametrilor farmacocinetici ai aztreonamului arată că acesta are un volum de distribuție Vd de 0,16 l/Kg iar pentru substanța liberă nelegată de proteinele plasmatice de până la 0,42 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de circa 56%. Absorbția după administrarea intramusculară este completă, ceea ce constituie un avantaj cert în utilizarea sa în terapeutică.

Acest antibiotic nu se poate administra pe cale internă, deoarece este inactivat în intestin în cea mai mare parte (Welling și colab., 1987, Mattie 1994). După administrarea intraperitoneală Cmax. seric se obține la 2–4 ore iar absorbția se face în proporție medie de 92%.

Aztreonamul administrat i.v. sau i.m. are o bună penetrabilitate în os, dinte, lichid de ascită, exudat pleural. În exudatul pleural atinge o concentrație de până la 40% din cele plasmatice. Fapt important în terapia stomatologică, atinge concentrații relativ ridicate (0,46±0,22 mg/l) în salivă (circa 12–14% din concentrația plasmatică)

Atinge concentrații destul de mari și în secreția bronșică. Se elimină și se concentrează în bilă unde, la 2 ore după o doză i.v. de 1 g de aztreonam se atinge o concentrație de 42,9±25 mg/ l iar după o doză de 2 g se atinge o concentrație de peste 80 mg/ l (Mattie 1994, Mosby și colab., 1990). $T_{1/2}$ la omul sănătos este de circa 2 ore. Eliminarea se face în cea mai mare parte prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, care poate fi diminuată de probenicid.

Aztreonamul penetrează prin meningele normal și inflamat. Difuzia placentară este însă mai redusă și se elimină numai în mică măsură prin lapte. La pacienții anurici eliminarea se lungește foarte mult ($T_{1/2}$ este de circa 10 ore).

Efecte secundare si adverse

Se cunosc mai bine efectele secundare ale aztreonamului, cea mai folosită terapeutică beta–lactamă monociclică. Efectele secundare apar la 5–7% dintre bolnavi. Nu există efecte adverse majore. Reacțiile de tip alergic sunt relativ rare. Nu s-a remarcat alergia încrucișată cu penicilina și penicilinele de semisinteză. S-a mai observat greață, vomă, diaree.

Indicatii terapeutice

Având un spectru de acțiune asemănător cu cel al aminoglicozidelor (spre deosebire de acestea nefiind ototoxic și nefrotoxic) aztreonamul se utilizează în infecțiile severe cu germeni gram–negativi, inclusiv în cele cu bacterii G– rezistente la alte chimioterapice antibacteriene.

Aztreonamul (**Azactam®**) se administrează uzual la omul adult în doză de 2 g i.m. la 12 ore iar în infecții grave 2 g i.m. la 8 ore. La bolnavii cu insuficiență renală dozele trebuie reduse în funcție de valoarea clearence–ului de creatinină.

d) INHIBITORII DE BETALACTAMAZE

Sunt substanțe ce inhibă beta–lactamazele bacteriene, enzime ce scindează moleculele de antibiotic beta–lactamic.

Cei mai utilizați practic inhibitori de beta–lactamaze sunt:

- acidul clavulanic (și clavulanații);
- sulbactama;
- tazobactama.

Acidul clavulanic este un compus ce a fost inițial identificat de laboratoarele Smithkline Beecham în 1975, în Streptomyces clavuligens.

Activitatea antibacteriană a acidului clavulanic (ca și a celorlalți inhibitori de beta–lactamază) este slabă dar valoarea inhibitorilor de beta–lactamază constă în aceea că asociați cu antibiotice beta–lactamice ce au în spectrul lor de acțiune bacterii producătoare de beta–lactamază, le pro-

tejează pe acestea față de acțiunea enzimelor ce desfac moleculele de antibiotic beta–lactamic. La nivelul anilor 1995–1996 existau peste 90 de beta–lactamaze și numărul lor crește necontenit.

Beta–lactamazele au fost definite, de către Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry, ca enzime ce hidrolizează legăturile C–N (amidice, amidinice sau alte legături C–N) din molecula beta–lactamelor.

Există mai multe clasificări ale beta–lactamazelor. Dintre acestea o vom prezenta pe cea a lui Bush–Jacoby–Medeiros (1995) (*Tabelul nr. 3*).

Grupul Bush-Jacoby-Meedeiros	Grupul de β-lactamaze dupa clasif. Bush 1989	Clasa corespondenta de β-lactamazein clasif. Sykes	Clasa de β-lactamaze in clasif. Mitsuhashi-Inonue	Clasa moleculara de β-lactamaze	Substratul preferat	Enzime reprezentative
1	1	Ia Ib Id	CS-ase	C	Cefalosporine	Amp C, MIR-1
2a	2a	Neinclusă	PC-ase V	A	Peniciline	Penicilinazele bacteriilor GÅ
2b	2b	III	PC-ase I	A	Peniciline Cefalosporine	TEM-1, TEM-2
2be	2b	Neinclusă	CX-ase	A	Peniciline Cefalosporine Cu spectru extins Monobactame	TEM-3, TEM-26, SHV-2, SHV-6
2br	Neinclusă	Neinclusă	Neinclusă	A	Peniciline	TEM-30, TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PC-ase IV	A	Penicilina Carbenicilină	PSE-1, PSE-3 PSE-4
2d	2d	V	PC-ase II PC-ase III	D	Peniciline (si Cloxacilina)	OXA-1 pînă la OXA-11
2e	2e	Ic	CX ase	A	Cefalosporine	Cefalosporinaze inductibile din Proteus Vulgaris
2f	Neinclusă	Neinclusă	Neinclusă	A	Peniciline Cefalosporine Carbapeneme	NMC-A din Enterobacter Sme-1 din Seratia marcescens
3	3	Neinclusă	Neinclusă	B	Marea majoritate a β-lactamelor inclusiv carbapeneme	L1 CcrA din Bacteroides fragilis
4	4	Neinclusă	Neinclusă	Nedetem.	Peniciline	Penicilinaze din Pseudomonas

Tabelul nr. 3. *Clasificarea Bush–Jacoby–Medeiros 1995 a beta–lactamazelor bacteriene*

În general se poate discuta, din punct de vedere al inhibiției de către medicament, de trei grupuri mari de beta–lactamaze:

Grupul I este format de cefalosporinaze neinhibate de acidul clavulanic

Grupul II care este format din penicilinaze, cefalosporinaze și alte beta–lactamaze cu spectru extins inhibate de acidul clavulanic.

Grupul III este format din metalo–beta–lactamaze care sunt capabile să hidrolizeze toate antibioticele beta–lactamice (inclusiv carbapenemele) și care este slab inhibat de toți inhibitorii cunoscuți. Acest din urmă grup de enzime pune actualmente cele mai mari probleme terapeutice.

Există mai multe clasificări, ce s–au succedat, a beta–lactamazelor, inclusiv una zisă „moleculară" propusă de Amber în 1980 (cînd însă nu se cunoștea complet secvența de aminoacizi a beta–lactamazelor), dar problema principală este aceea că tot mai multe bacterii au devenit rezistente la o gamă largă de antibiotice beta–lactamice prin producerea de beta–lactamaze și că nu avem inhibitori cu eficacitate ridicată față de toate beta–lactamazele, deși substanțele utilizate (acid clavulanic, sulbactama și derivații săi etc.) sunt inhibitori mult utilizați și foarte activi față de multe beta–lactamaze.

După mecanismul genetic ce determină producerea lor, beta–lactamazele au mai fost clasificate și în beta–lactamaze cromozomiale și plasmidice.

Funcție de substrat, de unii parametrii kinetici și de caracteristicile genelor ce codifică sinteza lor, betalactamazele se pot împărți în 4 clase (*Tabelul nr. 4* după Nicolas – Chanoine, 1996).

Clasa	Caracteristici	Germeni producători	Exemple de beta-lactamază
A	Conțin serină în centrul activ al enzimei Sunt codate atît cromozomial cît și plasmidic GM aprox. 29 000	Klebsiella pneumoniae Neisseria spp. Proteus vulgaris Enterobacter cloacae Serratia marcescens	TEM
B	Metaloenzime ce conțin în centrul activ cisteină	Bacteroides spp. Stenotrophomonas maltophila	
C	Cefalosporinaze cromozomiale (enzime AmpC) AmpC-like enzime codate plasmidic (relativ rare)	Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp. Klebsiella pneumoniae	AmpC
D	Oxacilinaze cu serină în situsul de activitate	Pseudomonas spp. E.Coli	OxA

Tabel nr. 4. *Clasificarea beta–lactamazelor bacteriene* (după Nicolas–Chanoine, 1996)

În cadrul acestor clase mai există multe enzime, fiecare cu particularitățile ei.

Exemplu: enzimele din clasa A, TEM1, ROB, SHV, sau PC, determină apariția rezistenței totale la amoxicilină, dar și la un antibiotic mai nou, așa cum este ticarcilina, și determină reducerea sensibilității bacteriene la piperacilină (Nicolas–Chanoine 1996, Livermore și Yang 1987, Jacoby și Sutton, 1985).

S-au identificat enzime din clasa A codificate IRT (Inhibitor–resistant TEM enzymes) produse mai ales de unele tulpini de *E. coli* care nu sunt inhibate de inhibitorii de beta–lactamaza utilizați în terapie. Din fericire, aceste enzime nu hidrolizează cefalotina, cefamandolul și aceste cefalosporine se pot utiliza terapeutic (Henquell și colab., 1994).

La unele specii bacteriene despre care se știa că produc beta–lactamaze a crescut mult numărul tulpinilor producătoare a acestor enzime. Astfel, în cazul *Neisseria gonorrheae* în Grady Memorial Hospital, în SUA, în 1987, numai în 2% din tulpini produceau beta–lactamaze, în 1990 produceau deja 28% din tulpini iar actualmente se considera că 40% dintre gonococi produc beta–lactamaze. Imaginea pe care o avem asupra antibioticului ce trebuie ales ca primă intenție într-o infecție bacteriană trebuie să fie una în permanență dinamică din cel puțin trei motive:

a) deoarece rezistența dobândită la antibiotice este un proces ce nu se oprește niciodată;

b) deoarece apar noi antibiotice;

c) deoarece se identifică noi posibilități de asociere avantajoasă a chimioterapicelor antibacteriene.

Azi, de exemplu, peste 90% dintre tulpinile de *Bacteroides fragilis* produc beta–lactamaze, iar *B. catarrhalis* produc aceste enzime în proporție de 60–80%.

O altă problemă importantă este aceea dacă sinteza de beta–lactamaze de către diferite bacterii rămâne constantă sau este influențată de prezența diferitelor antibiotice beta–lactamice. Referitor la această cale de reglare a sintezei de beta–lactamaze bacteriene se cunosc două situații:

a) Unele specii bacteriene (ex. *E. coli*) produc un nivel relativ constant de beta–lactamază, neafectat de prezența sau absența antibioticelor beta–lactamice

b) În alte specii bacteriene (ex. *Citrobacter freundi, Enterobacter Cloacae, P aeruginosa* etc.) beta–lactamazele se produc permanent la un nivel redus, dar în prezenţa unor antibiotice beta–lactamice sinteza acestor enzime bacteriene creşte de câteva sute de ori. Această inducţie, a unei sinteze mult crescută de beta–lactamaze, este un element esenţial în dezvoltarea rezistenţei bacteriene la multe antibiotice beta–lactamice (Lindberg şi colab. 1988)

Producerea de beta–lactamaze inductibile este comandată de o genă denumită Amp R localizată în gena frd D şi gena amp C (în genomul bacterian) (Bergstrom şi colab 1983, Honore şi colab., 1986). Există posibilitatea transferului acestor gene de la o bacterie la alta.

Diverse mutaţii ce au loc în celula bacteriană pot determina sinteza unui nivel înalt de Amp R beta–lactamază. În specii ca *E. coli,* cu beta–lactamaza neinducibilă, gena amp R are rol minor.

S-a identificat, de asemenea, o Amp R proteină care se leagă de ADN-ul bacterian în regiunea amp C promotor. În mutanţii de *E. coli* a fost izolată şi o genă Amp D implicată în sinteza de beta–lactamaze şi perfect interschimbabilă între bacterii. Apare clar posibilitatea unei mari diversităţi de beta–lactamaze şi a unor modalităţi multiple de a determina sinteza lor.

Pe plan practic este de reţinut că administrarea inutilă de antibiotice beta–lactamice (chiar în doze mici), induce în multe bacterii o sinteză mult crescută de beta–lactamaze şi le transformă din bacterii sensibile în bacterii rezistente la acţiunea beta–lactamelor.

e) AMINOGLICOZIDELE

Aminoglicozidele sunt cel de-al doilea de antibiotice antibacteriene de origine naturală descoperit şi utilizat (după beta–lactame). Streptomicina, prima aminoglicozidă, a fost identificată de Waksman şi colab., în *Streptomyces griseus*. Acelaşi grup a identificat în 1949 neomicina în *Streptomyces fradiae.*

Streptomicina a fost şi primul chimioterapic cu o eficienţă reală mare în tratamentul tuberculozei dată de bacilul Koch. Aceste descoperiri au dus la acordarea premiului Nobel lui Waksman. Aminoglicozidele care se utilizează mai mult sunt: streptomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, amikacina, tobramicina, sisomicina, netilmicina. Unii autori clasifică aminoglicozidele în generaţii: generaţia I – care cuprinde streptomicina, kanamicina şi neomicina –, celelalte aminoglicozide utilizate azi fiind incluse în generaţiile a II-a şi a III-a.

Mecanism de actiune

Aminoglicozidele sunt chimioterapice antibacteriene care acţionează prin inhibarea sintezei de proteine bacteriene şi care se leagă la nivelul subunităţii 30 S a ribozomului bacterian.

Mecanismul de acţiune are cel puţin trei componente (Chambers şi colab., 1998):

a) interferarea iniţierii sintezei polipeptidice la nivel ribozomal;

b) apariţia unor erori de translare a informaţiei de la nivelul ARN-ului mesager în încorporarea de aminoacizi, rezultând o catenă polipeptidică nefuncţională;

c) fragmentarea polizomilor bacterieni în monozomi nefuncţionali.

Spectrul antibacterian

În acest spectru sunt cuprinşi, în primul rând, bacilii G– aerobi (*E. coli, Enterobacter, Shigella, Salmonella* etc.). *Pseudomonas* are o sensibilitate mai mică şi există suşe de *Pseudomonas, Proteus şi Klebsiella,* rezistente la toate aminoglicozidele.

Farmacocinetică

Toate aminoglicozidele sunt molecule puternic polarizate. Din acest motiv, ele trec greu prin barierele organismului şi dificil prin membrana celulară. Deoarece nu se absorb la nivel gas-

tro–intestinal, nu se administrează pe cale internă. Dacă se administrează pe cale internă o doză de aminoglicozid, ea este eliminată aproape 100% prin materiile fecale.

Calea de administrare principală pentru aminoglicozide este calea parenterală (intramuscular și intravascular). În mai mică măsură, în unele situații, se administrează unele aminoglicozide (ex. neomicina, gentamicina) la nivelul tegumentului și a unor mucoase (ex. mucoasa conjunctivală).

Penetrarea aminoglicozidelor în LCR și în SNC este redusă la omul sănătos. În cazul unor inflamații meningiene, concentrația în LCR a aminoglicozidelor este în jur de 20% din cea plasmatică. Concentrația biliară este de circa 30% din cea plasmatică. Calea principală de eliminare a acestor substanțe este cea renală. Eliminarea este, în mare măsură, dependentă de funcția renală și este relativ direct proporțională cu clearance-ul de creatinină.

Semiviața plasmatică ($T_{½}$) este la omul adult normal de 2–3 ore și crește mult în cazurile de insuficiență renală.

Există o concentrare a aminoglicozidelor în cortexul renal.

Efecte secundare și adverse

Cele mai importante efecte adverse ale aminoglicozidelor sunt nefrotoxicitatea și ototoxicitatea lor. La aceasta se adaugă efectul pseudocurarizant (sau de blocaj neuromuscular), pentru care s-a dovedit următoarea ordine a intensităților efectului: neomicină – kanamicină – amikacină – gentamicină – tobramicină.

Nefrotoxicitatea apare la 8–26% dintre pacienți care au primit aminoglicozide mai mult de 5–6 zile. Ea este reversibilă (Smith și colab., 1980).

Dozele mai mari – sau vârsta înaintată – sunt factori ce cresc riscul de nefrotoxicitate.

Principalul motiv pentru care aminoglicozidele sunt nefrotoxice, este acumularea lor în celulele epiteliale ale tubilor renali proximali. Acumularea se face în vacuolele endozomale și lizozomale, dar și în complexul Golgi (Sandoval și colab., 1998, Vandewale și colab., 1981).

Nefrotoxicitatea crește doza zilnică și variază de la o aminoglicozidă la alta. De asemenea, nefrotoxicitatea este pozitiv corelată cu cantitatea totală de aminoglicozidă administrată. Administrarea unei aceleiași doze zilnice în injecții (la 12–24 ore interval) este mai puțin nefrotoxică decât perfuzarea continuă a medicamentului (Powell și colab., 1983).

Nefrotoxicitatea se corelează bine cu gradul de concentrare a medicamentului în cortexul renal. Neomicina, care are cea mai mare concentrație corticală renală, este și cea mai nefrotoxică aminoglicozidă, și pentru acest motiv nici nu se administrează sistemic. Aminoglicozidele cresc acumularea de lipide polare în lizozomii din celulele tubilor proximali. Ele inhibă o serie de enzime tubulare renale, cum ar fi ATP-aza, fosfolipazele, sfingomielinaza etc.

O serie de substanțe amplifică iar altele reduc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor. Astfel, chimioterapicele nefroglicozide nu se vor asocia cu cisplatinum, carboplatinum, antibiotice glicopeptidice, furosemid, amfotericina B, pentru că toate aceste medicamente măresc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor (Woods și colab., 1986, Sande și Mandell, 1991).

Pe de altă parte, ionii de Ca^{2+} reduc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor. Efectul protector al Ca^{2+} se datorează inhibării legării aminoglicozidelor de membrana celulelor cu margine în perie de la nivelul tubului contort proximal renal și reducerii intrării acestora în celulă (Humes și colab., 1984).

Concentrația aminoglicozidelor în celulele proximale renale poate fi se peste 50 de ori mai mare decât cea plasmatică. Efectul unor diuretice (cum sunt cele de ansă), care determină o eliminare importantă de K^{+}, este implicat în creșterea nefrotoxicității aminoglicozidelor. Un fenomen care se poate întâlni mai ales la doze mai mari de aminoglicozid este necroza tubulară. Aminoglicozidele eliberate din lizozomi au diferite efecte intracelulare ce conduc la grava alterare a funcției celulei tubulare și în final la moartea ei. Astfel, ele inhibă transportul Ca^{2+}, respi-

rația celulară și pot forma complexe cu Fe (Fe II – gentamicina, de exemplu) complexe foarte oxidante și care pot duce la moartea celulară (Ramsammy și Kaloyamides, 1988). Alterările celulare morfologice și funcționale renale, care sunt induse de către aminoglicozide în rinichi, sunt prezentate în *Tabelul nr. 5* (după Mingeot–Leclercq și Tulkens, 1999)

A. LA DOZE SCĂZUTE DE AMINOGLICOZID
1. Alterări precoce
– acumularea de fosfolipide în lizozomi și lărgirea acestor organite celulare
– inhibarea activității fosfolipazei și sfingomielinazei lizozomale
– scăderea reabsorbției, a stocării intracelulare a unor molecule proteice mici (ex. alfa–2 macroglobuline, beta–2 microglobulina)
– eliberarea unor enzime lizozomale (ex. N–acetil–beta–glucozaminidaza)
2. Alterări tardive
a) Alterări degenerative
– apariția de granulații ale celulelor epiteliale
– necroze focale, apoptoze
– creșterea excreției de fosfolipide în urină
– proteinurie
– poliurie hipoosmotică
b) Leziuni regenerative
– proliferare celulară
– dilatare tubulară
– proliferare interstițială fibroblastică
– infiltrații focale cu celule inflamatorii
B. LA DOZE MARI DE AMINOGLICOZID
a) La nivelul membranei cu margine în perie și apicală
– scade absorbția apei, glucozei șI HCO^{3-}
– scade cotransportul Na– fosfor anorganic șI schimburile Na^+ – K^+
– inhibarea fosfatidilinozitol fosfolipazei C
– scade transportul dipeptidelor mediat de carrieri
b) La nivelul membranei bazo–laterale
– modificarea transportului de acizi organici și de baze
– inhibarea ATP-azei Na^+/ K^+
– reducerea transportului electrogenic de Na^+
c) La nivel mitocondrial
– scăderea respirației și a transportului cationic, swelling
– scăderea activității unor enzime mitocondriale importante pentru metabolismul acizilor tricarboxilici și amoniogeneza
d) La nivelul sintezei proteice celulare:
– inhibarea sintezei de proteine
– supresia activității genei pentru transportul de D–glucoză Na^+ dependent și a genei pentru subunitatea alfa a ATP-azei Na^+/ K^+
– este stimulată expresia unor proteine de șoc.

Tabelul nr. 5. *Alterările morfologice și funcționale induse de aminoglicozide în rinichi* (după Mingeot–Leclercq și Tulkens, 1999)

S-au identificat o serie de posibilităţi de a reduce efectele nefrotoxice ale aminoglicozidelor. Dintre asocierile care au dat rezultate în această direcţie menţionăm câteva, în *Tabelul nr. 6* (după Mingeot–Leclerq şi Tulkens, 1999).

Substanța	Mecanismul prin care reduce nefrotoxicitatea aminoglicozidelor
Piperacilina	
Moxobactama	
1. Fosfomicina	Scăderea acumulării intrarenale a aminoglicozidelor
a) Reducerea prin competiție a legării aminoglicozidelor de membrana margine în perie	
Bicarbonatul de sodiu	b) Creșterea ph-ului urinar
Fleroxacina	c) Creșterea exocitozei aminoglicozidelor
Ca2+, lizina	d) Mecanisme competitive diverse
Ac. Poliaspartic	
Fortimicina	
Unii derivați fluorinați ai tobramicinei	2. Prevenirea inhibării fosfolipazei lizozomale
Vitamina E	
Vitamina C	
Săruri de seleniu	
Ac. lipoic	3. Protecție față de necroza celulară
a) antioxidantă	
Antagoniști ai agregării plachetare	
Deoxicortizonul	4. Protecție față de efectele vasculare și glomerulare
Factorul de creștere a fibroblastelor	
Factorul de creștere epidermal	5. Stimularea capacităților de regenerare celulară renală

Tabelul nr. 6.

Un efect secundar remarcabil al aminoglicozidelor este acela de a se comporta la nivel muscular ca antagonişti ai calciului. (Corrado şi Prado, 1975).

Acest efect apare mai pregnant la administrarea pe cale intravenoasă a medicamentelor respective.

Există un efect slab de reducere a transmisiei influxului nervos la nivelul plăcii motoris şi reducerea intensităţii contractile musculare.

Aminoglicozidele scad captarea de calciu din mediu extracelular de către celulă) şi cresc efluxul de calciu.

Unele aminoglicozide (ex. neomicina) inhibă turnoverul fosfatidil inozitolului membranar (Schacht, 1974).

__Produse comerciale__

Streptomicină: **Streptomicină sulfat®** – flacon de 1g.

Gentamicină: **Gentamcicin®**; **Gentamycin** – 40mg/ml.

Kanamicina: **Kanamicin®** – flacon de 1g.
Amikacină: **Miacin®** – 500mg/2ml; **Amikacin®** – fiole de 100mg și 50mg.
Toleramicina: **Nebcin®** – fiole 40mg/ml; **Brulamicin®** – fiole 40mg/ml sau 80mg/ml.
Amikacină: **Amikin®** – 250mg/2ml sau 250mg/4ml; **Amikozit®** – 50mg/2ml sau 250mg/2ml.
Netilmicină: **Netromycin®** – 100mg/2ml sau 100mg/ml sau 25mg/ml.

Indicatii terapeutice

Ca toate chimioterapicele antibacteriene, aminoglicozidele se utilizează atunci cînd antibiograma arată sensibilitate a bacteriilor patogene la aceste substanțe. Necesitatea de a fi administrate parenteral, presupune condiții necesare pentru aceasta. Principala indicație o constituie infecțiile cu bacili gram negativi aerobi. Au jucat și încă mai joacă un rol în terapia tuberculozei. Dozele uzuale la adult sunt de 5–8 mg/kg/zi i.m la gentamicină, 15mg/kg/zi i.m la amikacină, 15 mg/kg/zi i.m la kanamicină. Streptomicina se administrează în doze curpinse între 1g și 2g/zi i.m, iar neomicina (care și ea, practic, nu se absoarbe din tubul digestiv), se administrează în doze de 1–2 g per os în infecții intestinale cu germeni sensibili (în cazul sterilizării colonului înainte de inteventii chirurgicale pe acest organ, se administrează 4g/zi per os).

f) MACROLIDE

Sunt un grup de chimioterapice antibacteriene care au în moleculă un heterociclu de mari dimensiuni de unde și denumirea de „macrolide". Prima substanță din această grupă – eritromicina – a fost izolată în 1952 de McGuire în *Streptomyces erythreus*. În momentul actual se utilizează mai multe macrolide clasificate în general după numărul de atomi pe care îl are macrolidul. Structura unor macrolide este arătată în *Figura nr. 8*.

Cele mai utilizate macrolide sunt:

– **eritromicina, aztromicina, spiramicina, josamicina, ciaritromicina, roxitromicina**

Mecanismul de actiune

Macrolidele inhibă sinteza de proteine bacteriene prin legarea de subunitatea 50 S a ribozomului bacterian.

Spectrul antibacterian

Eritromicina este activă față de coci grampozitivi (ex. streptococi) de unii stafilococi, *Legionella, Chlarmidia, Bordelleta pertusis, Mycoplasma pneumoniae, Coryne bacterium dephtheriae*. Macrolidele mai noi (azitromicina, claritromicina, roxitro–aicina) sunt foarte active față de *Campilobacter pyloris* și au activitate față de *Hemophillus influenzae*.

Farmacocinetică

Eritromicina bază este distrusă de activitatea gastrică. Pentru a putea fi administrată pe cale internă s-au realizat săruri cum ar fi estrolatul și stearatul de eritromicină. După administrare pe cale internă a unei doze de 250 mg eritromicină, concentrația plasmatică maximă se întâlnește la circa 4 ore și atinge 1,9 µg/ml.

Eritromicina estrolat este mai rapidă și mai complet absorbită, astfel încât la două ore după o doză de 500 mg administrată pe cale internă se atinge o concentrație plasmatică de 5 µg/ml. Tot pentru administrare pe cale digestivă a fost realizat și etilsuccinatul de eritromicină. Pentru administrarea parenterală se utilizează lactobionatul de eritromicină.

Volumul de distribuție este 0,5 l/kg, iar legarea de proteinele plasmatice de circa 4%. Principala cale de metabolizare este demetilarea hepatică. Circa 5% din medicamentul dat pe cale orală și 10–15% din cel administrat intravenos se elimină nemodificat în urină.

Eritromicina	Lactonring; Desosamina; Cladinosa
Roxitromicina	$H_3C-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-O-N$; Lactonring; Desosamina; Cladinosa
Azitromicina	Lactonring; Desosamina; Cladinosa
Josamicina	Lactonring; Micaminosa; Isovaleroil-micarosa

Figura nr. 8. *Structura unor macrolide*

Eritromicina se concentrează în ficat şi în bilă. Acest antibiotic difuzează uşor în diferite fluide din organism (îndeosebi în fluidul prostatic). Trece greu prin meningele integru şi are o difuziune limitată prin meningele inflamat. Are o bună penetrabilitate în celula umană şi poate fi utilă în infecţia cu germeni ce se cantonează intracelular. Concentraţia plasmatică fatală este de 10–20% din concentraţia plasmatică maternă.

Indicatii terapeutice ale eritromicinei

În infecții cu germeni sensibili. La persoanele alergice la Penicilina G și la unele peniciline de semisinteză, în infecțiile cu *C. pyloris*, în infecții ale sferei genitale etc.

Doza zilnică:

– 0,5 g eritromicină de 3–4 ori pe zi (de regulă la 6 sau 8 ore) la adult sau 40mg/kg/zi la copil. În infecții grave i.v. 0,5–1 g eritromicină lactobionat la 6 ore la adult și 20–40 mg/kg/zi i.v. la copil.

Claritromicina (care are o grupare metil la C6 și o grupare metoxi în moleculă) este mai stabilă la acțiunea acidului clorhidric gastric decât eritromicina. Are același spectru antibacterian ca și eritromicina la care se adaugă *Micobacterium leprae* și *Toxoplasma gondi*. $T_{1/2}$ plasmatic este de circa 6 ore. Are o bună penetrabilitate tisulară. Principalul metabolit al claritromicinei (după metabolizare hepatică) este 14–hidroxiclaritromicina are și ea activitate antibacteriană (Chambers 1999).

Claritromicina are o biodisponibilitate superioară eritromicinei și o activitate anti *Hemophillus* și *Moraxell* superioară. Doza zilnică este de 500 mg la 12 ore la adulți (pe cale internă) sau de 7,5 mg/ kg/ zi la copil.

Azitromicina (care este și prototipul noii grupe de macrolide numite azalide) are avantajul unei eliminări crescute prin salivă și a faptului că atinge concentrații ridicate în gingie. Azatromicina are 15 atomi în macrociclu. Are același spectru cu claritromicina dar penetrarea tisulară și concentrația în țesuturi este mai bună decât a eritromicinei și claritromicinei. Eliberarea din țesuturi este lentă. De aceea este posibil tratamentul cu o singură doză zilnică. Nu este inactivat pe calea enzimatică dependentă de citocromul P 450.

La 12 ore după o doză de 500 mg de azatromicină administrate pe cale internă se ating următoarele concentrații:

– plasmă 0,33 ± 0,04 mg/l
– salivă 2,14 ± 0,13 mg/l
– gingie 6,47 ± 0,57 mg/kg
– os 1,86 ± 0,15 mg/kg

Mici cantități de antibiotic au fost detectate în țesutul periodontal chiar la 6 zile după administrarea ultimei doze. Concetrațiile salivare și gingivale mult mai mari decât cele plasmatice indică azatromicina ca unul dintre cele mai utile medicamente în multe infecții din stomatologie.

– 0,5 g doza de atac și 0,25–0,5 g/ zi (o singură doză zilnică) de azitromicină.

<u>*Produse comerciale*</u>: **Sumamed®** – capsule 250mg, fl. 100mg/5ml

Roxitromicina este o macrolidă de semisinteză. Are un spectru antibacterian apropiat de cel al eritromicinei dar are proprietăți farmacocinetice superioare. Are o penetrabilitate celulară mult mai bună și atinge concentrații mai mari intracelulare (mai ales în leucocite), este stabilă la acțiunea acidului clorhidric gastric.

Concentrațiile plasmatice (la aceeași doză administrată) sunt de circa 4 ori mai mari decât cele atinse de eritromicină. Absorbția digestivă este mai mare și nu este influențată de prezența alimentelor în tubul digestiv iar metabolizarea hepatică este mai redusă decât a eritromicinei (și prin urmare circa 50% din doza de roxitromicină se elimină nemodificată urinar). $T_{1/2}$ este mai lung față de alte macrolide și se poate administra de 2 ori/zi (Stroescu, 1999).

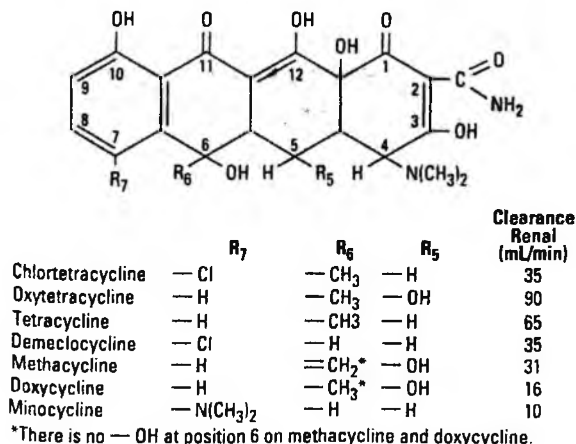
<u>*Produse comerciale*</u>: **Rulid®** – capsule 150mg

Alimentele scad absorbția digestivă a macrolidelor.

g) TETRACICLINE

Sunt un grup de antibiotice care au în moleculă patru cicluri conjugate. Prima tetraciclină a fost clortetraciclina izolată în 1948 din *Streptomyces aureofaciens.*

Celelalte tetracicline sunt de semisinteză cu excepția oxitetraciclinei obținute inițial din *Streptomyces rimosus* (1950). Structura chimică generală a tetraciclinelor este prezentată în *Figura nr. 9.*



	R_7	R_6	R_5	Clearance Renal (mL/min)
Chlortetracycline	—Cl	—CH_3	—H	35
Oxytetracycline	—H	—CH_3	—OH	90
Tetracycline	—H	—CH3	—H	65
Demeclocycline	—Cl	—H	—H	35
Methacycline	—H	=CH_2*	—OH	31
Doxycycline	—H	—CH_3*	—OH	16
Minocycline	—$N(CH_3)_2$	—H	—H	10

*There is no — OH at position 6 on methacycline and doxycycline.

Figura nr. 9. *Structura chimică generală a tetraciclinelor*

Pe lângă cele două substanțe mai sus arătate se utilizează azi: tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metaciclina.

Mecanism de actiune

Sunt antibiotice bacteriostatice care acționează prin inhibarea sintezei de proteine Bacteriene prin legarea de subunitatea 30 S a ribozomului bacterian. Tetraciclinele trec prin peretele microbian parțial prin difuzie pasivă, parțial prin mecanism de transport activ.

După legarea lor reversibilă de subunitatea 30 S a ribozomului bacterian ele blochează legarea acil–tA Rn de locusul acceptor de pe mA Rn ribozomal.

Spectrul antimicrobian

Cuprinde aerobe gram pozitive şi gram negative şi unii anaerobi. Acționează şi asupra chlamidia, micoplasmelor şi ricketsiilor ca şi asupra unor protozoare (ca amoeba)

Farmacocinetica

Tetraciclina este rezistentă la acțiunea acidului clorhidric gastric şi are o absorbție digestivă medie de 60–80% (şi destul de variabilă de la o persoană la alta). Alimentele şi cationii bivalenți prezenți în stomac şi intestin formează complexe cu tetraciclina şi îi reduc absorbția. După o doză administrată per os de 250 mg concentrația serică maximă este de 2–4 µg/ ml iar $T_{½}$ de 6–8 ore. Se leagă în proporție ridicată de proteinele plasmatice.

Tetraciclina se secretă biliar şi se concentrează în bilă. Există circuit hepatoenterohepatic la tetraciclină. Pătrunde relativ dificil în LCR unde atinge concentrații de 10–20% din cele plasmatice.

Se administrează pe cale orală. Circa 30% din doza administrată se elimină urinar.

Absorbția digestivă a minociclinei este de 100%. Ea este metabolizată în proporție mai mare decât alte tetracicline şi cantitatea eliminată urinar este mult mai redusă.

Doxiciclina se absoarbe digestiv în proporţie de 95%.

Minociclina are o bună penetrabilitate în lapte şi salivă ca şi în articulaţii.

Toate tetraciclinele au un grad de penetrabilitate în ţesutul osos. Tetraciclinele se stochează parţial în sistemul reticulo–endotelial din diferite organe (ficat, splină, măduva hematogenă etc.) (Sande şi Mandell, 1998).

O serie de caracteristici ale tetraciclinelor sunt prezentate în *Tabelul nr. 7* (după Roger şi colab., 1991).

Medicamentul	Parametri farmacocinetici	Particularităţi	Efecte secundare şi adverse	Doza la adult
Tetraciclina	T½ 7–9 ore	-		
Legarea de proteine 25 %, absorbţie orală 75%	Absorbţie digestivă şi nivele serice intermediare	Tulburări digestive		
Modificări de culoare şi rezistenţă la smalţul dentar				
Fotosensibilizare	0,5 g la 8 ore per os			
Demetilclorte–traciclina	Absorbţie, digestivă moderată 66 %			
T½ 10–17 ore	Legare de proteinele plasmatice mare (până la 90 %)			
Se poate administra la 12 ore interval.	Aceleaşi ca la tetraciclină	250–500 mg la 12 ore		
Rolitetraciclina	Este mai solubilă			
Se poate administra şi i.v.	Poate atinge nivele serice mari	Enterocolite	250 mg la 8 ore	
Clomociclina	Bine absorbită în tubul digestiv	Fixare în os şi dinte mai slabă		
Activitate antibacteriană ridicată.	Efecte secundare comune tetraciclinelor	150–250 mg la 8 ore		
Metaciclina	T½ 14–15 ore			
Legare de proteine plasmatice 75–90%	Atinge nivele serice ridicate	Efecte secundare comune tetraciclinelor	250 mg la 8 ore	
Doxiciclina	Foarte bine absorbită digestiv			
T½ 15 ore. Poate fi administrată de 1–2 ori pe zi. În LCR atinge 17% din nivelul plasmatic.	Se elimină prin intestin.			
Se poate administra în insuficienţa renală	Da numai moderată sensibilizare	200 mg iniţial apoi 100–200 mg la 12 ore		
Minociclina	Absorbţie digestivă completă			
T½ 13–18 ore.				
În LCR nivele de 25% din cele plasmatice	Activă faţă de stafilococi rezistenţi la tetraciclină.			
Poate fi utilă în tratamentul unor meningite	O oarecare toxicitate vestibulară	200 mg iniţial		
100 mg la 12 ore per os				

Tabelul nr. 7. *Unele caracteristici ale unor tetracicline* (după Roger şi colab., modificat)

<u>*Efecte secundare si adverse*</u>

Dintre efectele secundare şi adverse ale tetraciclinelor cele mai frecvent întâlnite sunt cele digestive (arsuri epigastrice, greţuri, vomă, diaree).

Diareea este diferită de cea dată de *Clostridium difficile*. Toxicitatea hepatică a tetraciclinelor a fost observată de circa 50 de ani. Se constată apariţia uneori a icterului. Toxicitatea renală este tot mai rar semnalată dar este prezentă. După demeclociclină au fost observate cazuri rare de diabet insipid nefrogenic (Forrest şi colab., 1978). Alte efecte secundare sunt fotosensibilizarea (la 1–2% din pacienţii care primesc tetracicline).

La copilul mic poate apărea hipertensiune intracraniană.

Minociclina poate da uneori tulburări vestibulare reversibile care apar la 24–48 de ore după încetarea terapiei.

Tetraciclinele sunt teratogene, se pot acumula în scheletul și mugurii dentari ai produsului de concepție și nu se vor administra femeii gravide. Pot apărea după naștere perturbări (decolorări, neregularități) ale smalțului dentar. Fixarea maximă în schelet și în mugurii dentari se produce în lunile 4–6 de sarcină.

În tratamentele prelungite apar și efecte la nivelul măduvei hematogene (agranulocitoza, trombocitopenie).

Utilizări terapeutice

Tetraciclinele se utilizează în infecția cu *Rickettsia, Chlamidia și Mycoplasma* unde sunt considerate medicamente de primă intenție.

Se administrează în psitacoză și ornitoză, în limfogranulomatoza veneriană, bruceloză și tularemie.

În stomatologie aplicațiile locale în parodontite (mai ales a fibrelor ce conțin tetraciclină și gelului cu minociclină) s-au dovedit eficiente.

Presupusul efect antiviral este tot mai puțin acceptat și nu recomandăm administrarea de tetraciclină în viroze.

h) LINCOZAMINE

Lincozaminele sunt o grupă de medicamente cu numai două substanțe utilizate practic, LINCOMICINA și CLINDAMICINA. Lincomicina a fost prima izolată. Este un antibiotic natural izolat din *Streptomices lincolnesis*. Clindamicina este derivatul 7–deoxi–7–cloro al lincomicinei. Azi clindamicina (care are mai puține efecte secundare decât lincomicina) este mai mult utilizată. Le vom prezenta în continuare pe ambele.

LINCOMICINA

Este un inhibitor al sintezei proteice bacteriene. Ea se leagă de subunitatea 50 S a ribozomilor bacterieni la un loc de legare apropiat de locurile de legare ale cloramfenicolului și eritromicinei.

Spectrul antibacterian

Lincomicina este activă față de germeni gram pozitivi (stafilococi, streptococi etc, cu excepția enterococilor). Este activă față de *Bacteroides*. Față de mulți germeni G+, CMI este cuprins între 0,05 – 1 μg/ ml.

Pentru *Streptococus viridans* sunt necesare concentrații de câteva ori mai mari.

Cocii anaerobi sunt sensibili la lincomicină.

Bacteriile aerobe G– sunt însă rezistente la acest antibiotic la fel ca și *Cl. difficile.*

Lincomicina (ca și clindamicina) sunt considerate antibiotice de primă alegere în infecțiile cu *Bacteroides* și cu alți germeni anaerobi.

De asemenea, sunt de ales în infecții severe cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice și îndeosebi în osteomielite stafilococice.

Farmacocinetica

După o doză unică orală 500 mg la adult concentrația maximă serică atinsă este de 2,6 mcg/ ml iar după o doză de 600 mg i.m. concentrația maximă serică este mai mare și anume de

9,5 mcg/ ml. Aceeași doză (administrată în priză unică) i.v. determină o concentrație maximă serică de 19 mcg/ ml. $T_{½}$ variază între 4,4 – 6,4h.

Administrarea per os a lincomicinei se face la adult în doze de 0,5 g la 8 –12 ore iar la copil în doza de 30–60 mg/ kg/ zi, doza zilnică fiind divizată în trei prize egale. În cazul administrării intramusculare doza de lincomicină recomandată la adult este de 600 mg la 12–24 ore iar la copii cu vârsta peste o lună este de 10 mg/ kg la 12–24 ore. În cazul administrării i.v. (practicată în infecții severe) se recomandă la adult 0,6–1 g la 12–24 ore iar la copilul peste o lună 10–20 mg/ kg/ zi.

Lincomicina este bine dar nu complet absorbită la nivel digestiv. Prezența alimentelor în stomac nu modifică semnificativ această absorbție. La 4 ore după o doză orală de 500 mg nivelul plasmatic maxim atins variază între 2–7 μg/ml. După administrarea i.m. a 600 mg lincomicină, nivelul seric obținut este de 8–18 μg/ ml. Acest nivel se atinge la 1–2 ore după administrare (Roger și colab., 1981). Volumul aparent de distribuție este aproximativ 0,5 l/ kg. Lincomicina pătrunde bine în multe țesuturi (inclusiv osul) și trece prin bariera placentară. Semiviața plasmatică este de 2 ore – 2 ore și jumătate.

Lincomicina ca și clindamicina (derivatul ei 7–clorurat) se metabolizează în proporție de circa 80–90% în ficat. Metaboliții inactivi sunt eliminați urinar. Circa 15–20% din substanța administrată se excretă modificată pe cale urinară. Este absorbită rapid după administrare orală și atinge o concentrație serică maximă după un interval de 2–4 ore de la administrare. După administrarea intramusculară a unei doze unice de 600 mg la un om adult concentrația serică maximă se atinge după 30 de minute. În sânge se pot decela mici concentrații de lincomicină chiar la 24 ore după administrarea intramusculară.

Concentrația serică eficientă terapeutic este mai mare de 1 mcg/ml . După perfuzia i.v. a unei doze de lincomicină de 600 mg (în 500 ml ser glucozat 5%) la un adult se obțin concentrații serice mai mari de 1 mcg timp de 14 ore.

$T_{½}$ plasmatic al lincomicinei este de 4,7 ore în cazul funcției renale normale dar crește la 6,4 ore în cazul unui Cl cr de 60 ml/ min și la 11,7 h în insuficiența renală severă (Cl cr 10 ml/ min)

Lincomicina (ca de altfel și clindamicina) se concentrează în bilă unde concentrațiile atinse sunt de 5–40 ori mai mari decât cele plasmatice. Concentrația lincomicinei în LCR este 10–40% concentrația plasmatică.

Analizând legarea de proteinele plasmatice la om și la unele animale a lincomicinei și a clindamicinei Son și colab., 1998 au găsit următoarele valori:

Pentru lincomicină:

La om:

Kd (constanta de disociere) 3,14 mμmol/ l
Bmax (capacitatea maximă de legare pentru legarea specifică) 15,28 mμmol/ l
PC (constanta de proporționalitate pentru legare nespecifică) 0,19
(Valorile sunt raportate la 1l de plasmă)

Iar la câine:

Kd: 3,84 mμmol/ l
Bmax: 6,55 mμmol/ l
PC: 0,14

Pentru clindamicină (cel mai apropiat antibiotic din punct de vedere a structurii și a spectrului de lincomicină) aceste valori sunt:

La om:

Kd: 0,94 mμmol/ l
Bmax:12,24 mμmol/ l
PC: 4,98

Iar la câine:

Kd: 1,48 mμmol/ l

Bmax: 9,52 mμmol/ l

PC: 2,91

Se observă că, atât la om, cât și la câine PC este mult mai mare la clindamicină față de lincomicină.

Lincomicina (ca și clindamicina) pătrunde în fluidul pelvin la femeie, concentrațiile atinse fiind eficiente terapeutic și mai mari decât cele atinse de unele cefalosporine cum ar fi, de exemplu, cefoxitina (Berger și colab., 1990). De asemeni, are influențe importante asupra unor teste de laborator, influențe de care trebuie ținut seama în monitorizarea pacienților care au primit lincomicină: scade nivelul seric al ASAT, ALAT și bilirubinei. Există și interacțiuni medicamentoase: astfel acțiunea agenților ce determină blocaj neuromuscular (curarizante) este amplificată de lincomicină ca și efectul antiperistaltic intestinal al unor antidiareice.

Efecte secundare și adverse

Lincomicina este, în general, bine tolerată. Principalele efecte secundare și adverse care pot apărea sunt următoarele:

Aparat digestiv

Uneori după administrarea per os se semnalează scaune moi, diaree, grețuri, vomă, crampe abdominale. Rareori apare o diaree persistentă și o colită acută pseudomembranoasă (rară dar severă, uneori letală). Diferiți autori apreciază variabil incidența colitei pseudomembranoase (în general un caz la câteva mii de cazuri de utilizare a lincomicinei dar sunt și autori care o consideră mai frecventă sau mai rară). Datele existente arată că principala cauză a colitei și diareei persistente care apare este o toxină produsă de *Clostridium difficile.* În aceste cazuri se recomandă administrarea de vancomicină la care *C. difficile* este sensibil.

Aparatul cardiovascular

Îndeosebi după administrarea parenterală (îndeosebi de doze mari intravenoase) poate apărea hipotensiune arterială după lincomicină. În cazul administrării rapide i.v. apare modificare EKG.

Rezistenta bacteriană

Mecanismele rezistenței bacteriene la lincomicină sunt trei (Tancovic și colab., 1997):

– modificarea chimică a unor molecule țintă pentru acest antibiotic;

– modificarea chimică a antibioticului de unele enzime bacteriene;

– efluxul antibioticului din celula bacteriană.

Cel mai important dintre cele trei mecanisme de rezistență bacteriană la lincomicină este primul. Bacteriile rezistente produc o enzimă metilaza responsabilă de dimetilarea unei molecule de adenină din structura ARN-ului 23S din subunitatea 50S.

Există, de asemenea, o enzimă 3–lincomicin o–nucleotidiltransferaza care este implicată în inactivarea lincomicinei, după cum există și o enzimă bacteriană 4–clindamicin–o–nucleotidaza implicată în inactivarea clindamicinei. Aceste două enzime sunt codate genetic prin două gene plasmidice linA și linA'. Leclercq și colab., 1987, au arătat că de exemplu rezistența *S. aureus* la lincomicină se produce prin acest mecanism de inactivare enzimatică.

Doze recomandate în practica terapeutică

Adulți

	Per os	Intramuscular	În perfuzie i.v.
Infecții de gravitate medie	500 mg la 8 ore	600 mg la 12–24 h	
Infecții severe	500 mg la 6 ore	600 mg la 8–12 h	într-un volum de minim 100 ml ser glucozat 5% sau ser fiziologic

Doza maximă terapeutică în infecții severe poate fi crescută până la un maximum de 8 g/zi.
Dozele la copil

	Per os	Intramuscular	În perfuzie i.v.
Infecții de gravitate medie	30 mg/ kg/ zi	10 mg/ kg din 12 în 12 ore	
Cazuri severe	60 mg/ kg/ zi (3 sau 4 prize egale)	10–20 mg/ kg/ zi din 8 în 8 ore	

Produse comerciale: **Lyncomicin®** – sol 300mg/ml; **Lyncocin®** – capsule 500mg, soluție 600mg/2ml

CLINDAMICINA

Este o lincozamidă mai nouă decât lincomicina și care are tendința de a fi utilizată tot mai mult în toate ramurile medicinei (inclusiv în stomatologie). Din punct de vedere structural este: 7–dezoxi–7–cloro–lincomicină

Spectrul antibacterian

Ca și lincomicina acționează asupra bacteriilor gram–pozitive și asupra germenilor anaerobi.

Este activă față de pneumococi, cea mai mare parte a stafilococilor, *Bacteroides fragilis, Actinomices*, o parte din *Clostridium*. Este parțial activă față de *Babesia, Toxoplasma gondi și Pneumocistis carini*. Circa 60% din pneumococii rezisenți la eritromicină sunt sensibili la clindamicină. Bacteriile gram negative sunt în general rezistente la Clindamicină.

Mecanism de actiune

Clindamicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni și reduce sinteza de proteine bacteriene prin blocarea amino–acil translocațiilor. Acest antibiotic are un efect postantibiotic destul de lung.

Farmacocinetica

Este destul de avantajoasă, permițând administrarea atât pe cale internă, cât și pe cale parenterală.

Se absoarbe intestinal în proporție de 85–90% având o bună biodisponibilitate.

Se leagă în mare măsură (circa 94%) de proteinele plasmatice.

Penetrează bine în os, articulații, lichid pleural, lichid pericardic, prostată, abcese și alte colecții purulente dar după administrarea sistemică concentrația în LCR este redusă.

Metabolizarea este preponderent hepatică.

După administrarea per os concentrația serică maximă se obține după o oră. Concentrația biliară este de 2–3 ori mai mare decât cea serică. $T_{1/2}$ este de 160 minute. Circa 12–14% din cantitatea administrată se elimină nemodificată prin urină. Clindamicina are o absorbție redusă și atunci când este aplicată sub formă de cremă sau gel la nivelul mucoaselor. Astfel, Borin și colab. 1995 au arătat că, după aplicarea unei crème cu concentrația 2% Clindamicină fosfat, biodisponibilitatea este de 2,7 – 4,7%

Absorbția redusă pe mucoase combinată cu o mare eficiență față de germeni G+ și anaerobi poate fi utilă în terapia unor infecții locale.

Administrarea de clindamicină pe cale generală este eficientă în reducerea concentrației salivare de germeni anaerobi. Clindamicina atinge concentrații salivare eficiente față de acești germeni (Elledge și colab., 1991)

Indicatii terapeutice

Clindamicina trebuie considerată medicament de primă indicație în infecțiile cu anaerobi și una dintre opțiunile pentru infecții cu bacterii G+ rezistente la multiple alte antibiotice. Există o relație de potențare a efectului clindamicinei în asociere cu unele fluorochinolone și cefalosporine și cu metronidazolul (în infecțiile severe cu anaerobi).

Efecte secundare si adverse

– Poate uneori produce o colită pseudomembranoasă (la circa 2–3% din cei care primesc medicamentul) cu diaree uneori sanguinolentă.

– Uneori reacții hematologice (leucopenie și trombocitopenie).

– În sfera stomatologică produce stomatită și glosită.

– Rareori produce o moderată afectare hepatică.

Rezistența bacteriană la clindamicină progresează lent. Astfel la nivelul anului 1998 circa 14% din sușele de *Bacteroides fragilis* erau rezistente la clindamicină. Utilizarea clindamicinei trebuie facută corect deoarece (mai ales în cazul administrării pe cale digestivă) Clindamicina poate favoriza popularea intestinului subțire cu *Clostridium difficile.*

Preparate și doze

Există numeroase produse comerciale ce conțin clindamicină (**Dalacin®**, **Clindamycin®**, **Cleocin®**, **Klindan®** etc). Pe cale internă se administrează palmitat sau clorhidrat de clindamicină 150–300 mg la 6 ore la omul adult. Pe cale parenterală se administrează fosfat de clindamicină. Există și gel cu clindamicină 1% de uz local.

i) ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Se numesc așa pentru că au în moleculă un lanț de aminoacizi.

Cele mai importante care se utilizează practic sunt:

– polimixinele

– bacitracina

Polimixinele

Au fost descoperite în 1947 şi extrase din *Bacillus polymyxa*. Două sunt importante terapeutic:

– Polimixina E – denumită şi colimicina
– Polimixina B

Mecanism de acţiune

Polimixinele acţionează ca agenţi tensioactivi pe această cale prin interacţiunea puternică cu fosfolipidele membranei bacteriene şi simultan prin hidrosolubilitatea altei părţi a moleculei de antibiotic se produce dezorganizarea structurii moleculare a membranei bacteriene.

Polimixinele nu pot trece în toate cazurile prin peretele bacterian (membrana externă), ceea ce face rezistente unele bacterii la aceste medicamente.

Spectru antimicrobian

Polimixinele sunt active faţă de bacterii gram–negative (*Salmonella, Shigella, Enterobacter, E. coli, Klebsiella* etc.).

Numai unele tulpini de *P. aeruginosa* sunt sensibile.

Farmacocinetica

Absorbţia digestivă este redusă

Polimixina B se utilizează mai ales în aplicaţii locale pe mucoase.

Colimicina este utilă în tratamentul multor infecţii digestive (enterite bacteriene).

Datorită nefrotoxicităţii nu se administrează pe cale parenterală.

Efecte secundare si adverse

Greţuri, vomă, nefrotoxicitate (mai ales după absorbţia prin tegumentul denudat).

Bacitracina

Este un peptid ciclic care a fost vizat din Bacillus subtilis în 1943.

Mecanism de actiune

Bacitracina inhibă sinteza peretelui bacterian dar de o manieră diferită de cea a beta–lactamelor. Ea interferă defosforilarea lipidului carrier care transferă subunităţile de peptidoglicani.

Farmacocinetica

Se metabolizează renal şi este nefrotoxică. Nu se pune problema (datorită toxicităţii) să fie administrată sistemic. Este utilizată în aplicaţii topice pe mucoase de unde se absoarbe foarte puţin (şi se excretă renal). Se aplică sub formă de cremă sau unguent şi uneori sub formă de soluţii.

Utilizări terapeutice

Este activă NUMAI asupra unor bacterii gram pozitive.

i) GLICOPEPTIDELE

Formează o clasă de chimioterapice antibacteriene tot mai extinsă şi tot mai folosită. Trei dintre componentele acestei clase sunt utilizate practic, vancomicina, teicoplanina şi ramoplanina (care este la începutul utilizării) şi ristocetina (mai puţin utilizată).

Vancomicina este un produs natural sintetizat de *Streptococcus orientalis*. Are o structură glicopeptidică și o greutate moleculară de 1500.

Spectru de actiune antibacterian

Cuprinde numai bacterii Gram+

Glicopeptidele sunt active față de enterococi, față de stafilococii producători de beta–lactamază și față de alte bacterii patogene ce determină infecții severe.

Mecanism de actiune

Glicopeptidele inhibă sinteza peretelui bacterian, dar acționează în alt mod decât antibioticele beta–lactamice. Inhibarea sintezei peretelui bacterian în curs de constituire se face lent, dar într-un stadiu mai precoce fața de cel în care acționează antibioticele beta–lactamice.

Având o moleculă voluminoasă glicopeptidele realizează o împiedicare sterică a polimerizării complexului fosfodizaharid–pentapeptide care este un precursor al peretelui bacterian. Glicopeptidele se fixează pe capătul terminal D–alanil–D–alanina a pentapeptidului.

Farmacocinetica

Glicopeptidele au o farmacocinetică destul de avantajoasă ce le permite să atingă concentrații eficiente terapeutic în aproape toate țesuturile și lichidele biologice.

Există o serie de diferențe farmacocinetice între vancomicină și teicoplanină. Astfel legarea de proteinele plasmatice a vancomicinei se face în proporție de 10–30% pe când legarea teicoplaninei este mult mai mare ajungând la 90%. Penetrarea în LCR este slabă pentru ambele antibiotice dar mai bună pentru teicoplanină față de vancomicină. Eliminarea se face preponderent prin filtrare glomerulară (Rodvold și colab, 1997, Fanos și colab., 1997) Vancomicina nu atinge în LCR nivele eficiente terapeutic.

Absorbția intestinală a vancomicinei și teicoplaninei este redusă și de aceea cu excepția infecțiilor severe cu Clostridium difficile (când se administrează per os) se recomandă o administrare parenterală de 1 g la 8 ore

În general nivelele plasmatice terapeutice ale teicoplaninei sunt cuprinse între 10–20 µg/ ml cu excepția endocarditelor bacteriene unde concentrația plasmatică recomandată este de 20–25 µg/ ml (Wilson și colab., 1999, Alet și colab., 1999).

Datorită și legării ridicate de proteinele plasmatice (90–98%) persistența de concentrații reduse de teicoplanină în plasmă (după o doză terapeutică) este lungă (circa 100–150 ore) (Alet și colab., 1999).

Datorită $T_{1/2}$ lung, teicoplanina se poate administra în doza unică 1–1,5 g/ zi sau 1 g la 12 ore distanță.

Eliminarea teicoplaninei și vancomicinei se face în mare măsură pe cale renală (circa 90% din vancomicina administrată se elimină prin filtrare glomerulară).

Utilizări terapeutice

Glicopeptidele se folosesc în infecțiile severe cu germeni Gram+ aerobi. Nu sunt active în infecțiile cu germeni Gram–.

Raymond și colab., 1998, consideră combinația vancomicină–cefpiromă ca fiind una dintre cele mai eficiente în tratamentul infecțiilor stafilococice severe îndeosebi la pacienți neutropenici și în cazul unei multiple rezistențe la antibiotic a stafilococilor. În această asociație CMI a fost de circa 64 µg/ ml pentru cefpirona și 1 µg/ ml pentru vancomicină.

Seibut și colab. 1992 susțin și ei că atât cefpirona cât și cefoperazona acționează sinergic cu vancomicina și că asociațiile dintre cefalosporinele de generația a treia și vancomicină sunt una dintre cele mai bune în stafilocociile severe cu germeni polirezistenți la chimioterapice.

Analizând supraviețuirea bacteriană in vitro la diferite concentrații de vancomicină asociată cu cefpiromă, Raymond și colab., 1998, arată că la 2 µg/ ml vancomicina+ 64 µg/ ml cefpironă după 18 ore supraviețuiesc mai puțin de 1/10000 bacterii.

În tratamentul colitei pseudomembranoase dată de C. difficile, vancomicina este superioară metronidazolului și altor chimiopterapice.

Efecte secundare si adverse

În general glicopeptidele au relativ puține efecte secundare și adverse.

Dintre acestea menționăm iritațiile locale la administrarea intravenoasă sau intramusculară, eliberarea moderată de histamină și starea de înroșire a tegumentelor (red man). Rareori apar semne de ototoxicitate sau nefrotoxicitate.

Problema rezistenței bacteriene la vancomicină este tot mai actuală după ce bacterii implicate în infecții nosocomiale au devinit rezistente la acest medicament.

În 1996 a fost semnalată prima tulpină de enterococ rezistentă la vancomicină (Heat și colab., 1996). Factorii genetici de rezistență la vancomicină pot fi cu ușurință transferați altor coci gram pozitivi. S-a identificat un transpozom implicat în rezistența la glicopeptide (Glycopeptide–resistence transposome) notat Tn 1546.

Rezistența enterococilor la glicopeptide este o problemă importantă pentru farmacoterapie.

În SUA se consideră că enterococii sunt pe locul 2 sau 3 între germenii implicați în producerea de infecții nosocomiale.

Rezistența la vancomicină a acestor enterococi a crescut rapid în ultimul deceniu. Dacă în 1989 numai 0,3% dintre enterococii izolați din infecții nosocomiale erau rezistenți la vancomicină în 1993 proporția ajunsese în SUA la 7,9% și a continuat să crească. Cei mai mulți dintre enterococi făceau parte dintre speciile *E. faecalis* și *E. faecium*. Această rezistență la vancomicină este cu atât mai periculoasă cu cât acești enterococi sunt deja rezistenți la multe antibiotice.

Au fost descrise trei fenotipuri primare ale rezistenței la vancomicină (A, B, C).

Fenotipul A are o rezistență atât la vancomicina (MIC, 250 µg/ ml) cât și la teicoplanină (MIC, 16ug/ ml) (Willy și colab., 1994, Henning Brown 1997).

Fenotipul B cuprinde bacterii rezistente la vancomicină dar sensibile la teicoplanină (MIC, 8 µg/ ml).

Fenotipul C cuprinde bacterii cu un nivel moderat de rezistență la vancomicină CMO, 32 µg/ ml și sensibile la teicoplanină.

În toate cazurile există gene de rezistență transferabile.

Teicoplanina este un antibiotic mai bine tolerat ca vancomicina, cu puține efecte secundare (Stille și colab., 1988)

Neutropenia este rară întâlnindu-se la circa 3% dintre pacienții tratați dar uneori este severă. Mecanismul producerii ei nu este elucidat (Brechignac și colab., 1997)

La o săptămână după întreruperea administrării de teicoplanină, în general tabloul hematologic se normalizează.

Preparatele comerciale care conțin vancomicina și teicoplanina sunt: **Vancomicin®**, **Teicoplanin®**.

k) GRUPA CLORAMFENICOLULUI

Cloramfenicolul

A fost izolat din *Streptomyces venezuelae* în 1947–1948. Azi se realizează prin sinteză. Din acestă grupă, pe lângă cloramfenicol, mai fac parte Tiamfenicol și azidamfenicolul.

Structura acestor antibiotice este prezentată în *Figura nr. 10* (după Simon și Stille)

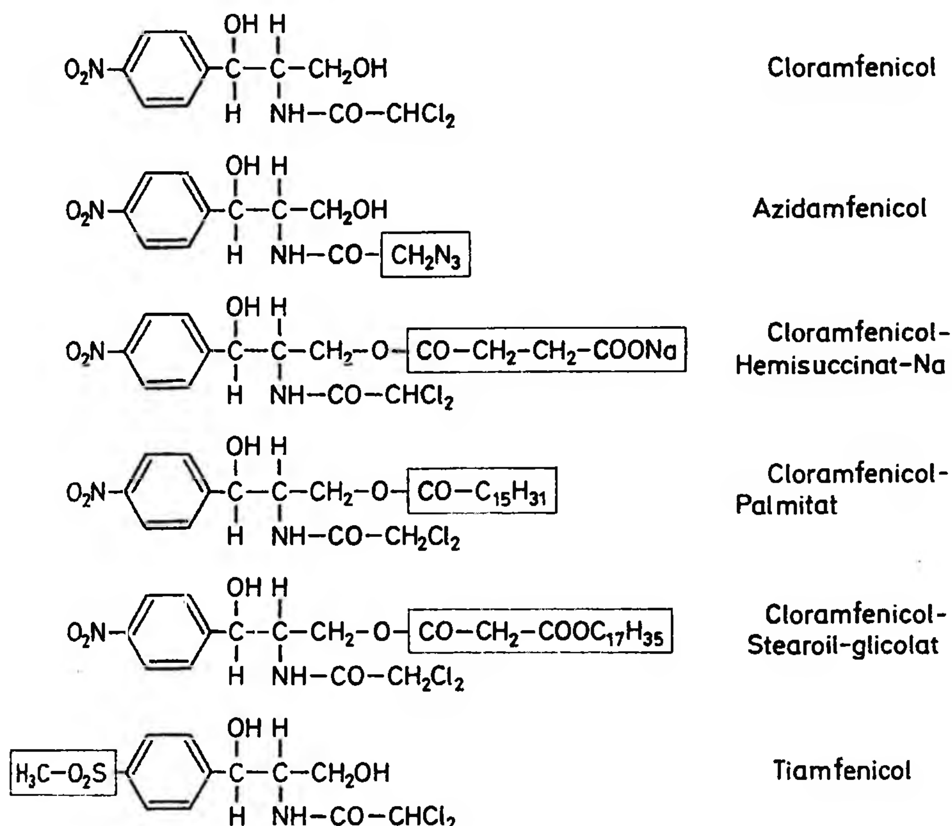


Figura nr. 10. *Structura cloramfenicolului și derivaților săi*
(după Simon și Stille, 1989, modificat)

Mecanism de actiune

Cloramfenicolul este un inhibitor al sintezei proteice bacteriene. El se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian. Față de celula mamiferelor cloramfenicolul acționează la nivel mitocondrial și parțial, influențează sinteza de proteine și activitatea unor enzime microzomiale.

Farmacocinetică

Cloramfenicolul se poate administra pe cale internă, pe cale externă și pe cale parenterală.

Este o substanță cu o ridicată stabilitate. Absorbția din tractusul digestiv este relativ rapidă și în proporție ridicată (70–90%), la 1–2 ore după administrarea unei doze orale de 1 g, se ating nivele plasmatice de 10–13 µg/ ml. $T_{1/2}$ plasmatic este de 1,5–5,5 ore.

Este metabolizat hepatic mai ales prin glucaronoconjugare. Se excretă atât pe cale digestivă cât și pe cale urinară, circa 10% din doza administrată. Se excretă nemodificată urinar. Are o bună penetrabilitate în țesuturi și atinge nivele terapeutice utile în LCR.

Spectrul de acțiune antibacteriană a fost larg și s-a ajustat treptat pe măsura dezvoltării rezistenței bacteriene la cloramfenicol. Acționează la concentrații între 2 și 10 µg/ ml, față de *Salmonela, E. coli, P. mirabilis, H. influenzae.*

Este mai activ față de germenii gram–negativ față de cei gram–pozitiv și are o anumită activitate și față de ricketsii.

Efecte secundare si adverse

Cele mai cunoscute și severe sunt efectele secundare și adverse la nivelul măduvei hematogene. Produce neutropenie, agranulocitoză, anemie, trombocitopenie și aplazie medulară.

Mecanismul acestor reacții este mixt, atât prin sensibilizare alergică cât și prin efect toxic direct. Aplazia medulară este adesea mortală, dar este rară (un caz la 20.000–30.000 de pacienți).

La nou-născut și sugar datorită nematurității enzimatice hepatice apare sindromul „cenușiu“ (simptome neurologice, hematologice, cardiovasculare, respiratorii și o tentă cenușie a culorii tegumentelor). La acești pacienți nu se va administra niciodată cloramfenicol.

Mai dă reacții alergice și tulburări digestive. Este teratogen și nu se va administra femeilor gravide.

Fiind un antibiotic cu spectru larg, perturbă flora saprofită intestinală și de aceea administrarea sa trebuie asociată cu administrarea unui pahar de lapte bătut. (Ca și în cazul tetraciclinelor și a altor antibiotice cu spectru larg administrate pe cale internă). S-a dezvoltat rezistența la cloramfenicol mai ales prin intermediul unei enzime acetiltransferaze, care inactivează medicamentul (enzimă codată plasmidic).

Indicatii terapeutice

Este indicat în boli produse de ricketsii, în afecțiuni produse de enterobacteriaceae (o perioadă a fost considerat cel mai bun medicament în febra tifoidă dar acum există posibilități de chimioterapie antibacteriană mai bune), în meningite cu *H. influenzae* și chiar cu *H. meningitidis* etc.

Se administrează în infecția cu *B. fragilis* (anaerob) mai ales în cazul localizării în țesuturi și organe unele din considerente farmacocinetice, alte antibiotice penetrează greu.

Pentru ameliorarea farmacocineticii și facilitarea administrării pe o cale sau pe alta, și pentru ameliorarea permiabilității s-au realizat esteri ai cloramfenicolului:

– cloramfenicolul succinat pentru administrare intravenoasă;

– cloramfenicolul palmitoit (care nu are gustul neplăcut al cloramfenicolului) pentru administrare pe cale internă.

Doza zilnică la adult dar și la copii cu excepția primului an de viață este de 20–60 mg/ Kg/ zi. (Doza zilnică se fracționează în trei prize egale, una la 8 ore).

În infecțiile severe cu *H. influenze*, doza poate depăși 60 mg/ Kg/ zi (până la 100 mg/ Kg/ zi), dar în acest caz și riscul efectelor secundare și adverse medulare crește.

Se poate aplica și local sau în formă de colir sau unguent.

Produse comerciale: **Cloramfenicol®, Cloramfenicol hemisuccinat®**.

Tiamfenicolul

Are în moleculă o grupare $-SO^2CH^3$ în loc de gruparea $-NO^2$. A fost creat tocmai pentru a se reduce incidența afectării măduvei hematogene, ceea ce s-a și realizat.

Atinge concentrații biliare mai mari decât cloramfenicolul.

Cele mai utilizate produse comerciale cu cloramfenicol sunt:

– **Thiamphenicol®, Urfamyeine®**.

I) CHINOLONE

Sunt chimioterapice de sinteză în realizarea cărora s-a plecat de la acidul nalidixic. Acidul nalidixic este un derivat de 4–chinolonă activ față de unele bacterii mai ales G– și care se concentrează în urină. Se consideră că există o primă generație de chinolone cuprinzând pe lângă

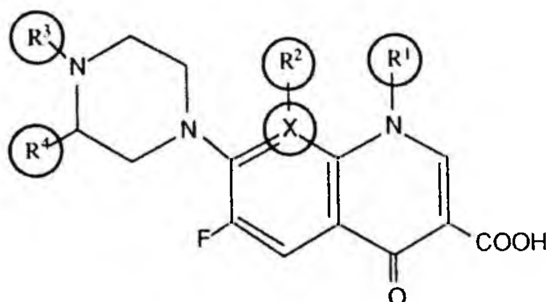
acidul nalidixic acidul anoxacinic și acidul oxolinic. Acești ultimi doi compuși se utilizează foarte rar sau deloc.

Chinolonele utilizate azi sunt fluorochinolone, adică derivați fluorinați. Aceste substanțe au fost introduse în practică după 1985. Cel puțin șase fluorochinolone se sintetizează frecvent și numărul lor crește. Menționăm:

– **Norfloxacina**
– **Ciprofloxacina**
– **Ofoxacina**
– **Enoxacina**
– **Lamefloxacina**
– **Pefloxacina**

Există și chinolone noi dar care nu se utilizează încă în toate țările cum ar fi levofloxacina și trovafloxacina.

Structura chimică a unor chinolone este arătată în *Tabelul nr. 8* (după Jaehde și colab. 1993).



Compus	X	R^1	R^2	R^3	R^4	log P
Enoxacin	N	C_2H_5	–	H	H	– 1.41
Norfloxacin	C	C_2H_5	H	H	H	– 1.38
Lomefloxacin	C	C_2H_5	F	H	CH_3	– 1.28
Ciprofloxacin	C	C_3H_5[a]	H	H	H	– 1.24
Fleroxacin	C	C_2H_4-F	F	CH_3	H	– 0.76
Ofloxacin	C	$CH(CH_3)$	CH_2-O-	CH_3	H	– 0.50
Pefloxacin	C	C_2H_5	H	CH_3	H	0.20
Difloxacin	C	C_6H_4-F[b]	H	CH_3	H	0.60
A 56726	C	C_6H_4-CF_3[c]	H	CH_3	H	1.25
A 60616	C	C_6H_4-F[b]	H	C_4H_9	H	2.13

[a]-ciclopropil; [b] 4-fluorofenil; [c] 4 -trifluormetilfenil

Tabelul nr. 8. *Structura chimică și lipofilitatea (lop P) ale analogilor quinologici studiați*

Chinolonele ca și acidul nalidixic din care derivă inhibă ADN–giraza, enzimă ce produce spiralarea lanțurilor de ADN bacterian fără de care nu există posibilitatea transmiterii informației genetice de pe ADN pe ARN. Acest mecanism de acțiune este avantajos deoarece celulele eucariote (inclusiv celulele umane) nu conțin ADN–girază. În spiralizarea și poziționarea spațială a ADN-ului la eucariote intervenind A-DN–topoizomeraza. Față de ADN topoizomeraza tip II fluorochinolonele nu au nici un efect la doze terapeutice și numai la concentrații de circa 50–100 ori mai mari decât cele ce inhibă ADN–gnaza.

S-au stabilit o serie de corelații între structura chimică și farmacodinamia și farmacocinetica chinolonelor. Astfel Zhang și Haemers 1991 au arătat că destul de multe modificări chimice sunt posibile în molecula chinolonelor și ele vor putea duce la apariția de noi substanțe active antibacterian. Modificările în structura grupării 4–oxo scad activitatea antibacteriană. Introducerea unui atom de fluor în pozițiile C5, C6 sau C8 crește activitatea antibacteriană a acestor substanțe. Fluorinarea substituenților la N1 determină, de asemenea, apariția unor molecule potente antibacterian (de exemplu, compuși care au în această poziție substituenți ca fluoroetil sau fluorofenil).

Fluorinarea substituenților la C7 are un efect similar.

Planaritatea grupărilor 4–oxo și 3–carboxilice este importantă pentru acțiunea chinolonelor la nivelul ADN girazei. Substituenții heterociclici de la nivelul C7 sunt mult mai activi decât chinolonele C7 metilsubstituite. Un grad mai mare de libertate de rotație a substituenților în poziția C7 crește activitatea antibacteriană.

Substituția cu metil la N4 în gruparea piperazil crește activitatea contra bacteriilor G+.

Farmacocinetică

Chinolonele au o bună absorbție digestivă. Absorbția digestivă a ciprofloxacinei este de peste 60%. Se elimină în mare parte prin urină nemetabolizate ceea ce este un avantaj în utilizarea lor în terapia infecțiilor urinare. $T_{½}$ pentru ciprofloxacină este de circa 3 1/ 2h.

Proporția excreției urinare a diferitelor chinolone este variabilă:

– Ofloxacina și rozoxacina au o excreție urinară ridicată (70–85%)

– Ciprofloxacina și norfloxacina au o excreție urinară intermediară (30–50%)

– Pefloxacina are o excreție renală relativ redusă (15–40%).

Ciprofloxacina, una dintre cele mai utilizate chinolone atinge o concentrație serică maximă de 1,5–2,9 mg/ l după circa 1 oră și jumătate de la administrare. Administrarea unei doze egale sub formă de suspensie buvabilă duce la o Cmax plasmatic de 2,18 mg/ l.

Nu există deosebiri farmacocinetice semnificative între administrarea ciprofloxacinei sub formă de tablete sau sub formă de suspensie orală buvabilă (Shah și colab., 1999).

Biodisponibilitatea ciprofloxacinei administrată în acest mod – este de 75–80%.

Dacă se administrează ciprofloxacină simultan cu alimente, concentrația plasmatică maximă a chinolonei scade cu 11% deci ar fi indicată administrarea pe stomacul gol a fluorochinolonelor.

Fluorochinolonele au fost testate și în regim de o singură administrare pe zi. Aceasta este o tendință modernă dar din nefericire actualmente aplicabilă numai unui număr relativ redus de medicamente. S-au făcut studii clinice și referitoare la fluorochinolone.

Leibovici și Wysenbeek, 1991, au arătat în urma metaanalizei unui număr de 25 de studii clinice că administrarea unei singure doze zilnice de norfloxacină de 800 mg/ zi este inferioară ca eficiența administrării a două doze de câte 400 mg la 12 ore interval. În cazul pefloxacinei însă studiile lui Naber și colab. 1994 arată că administrarea de 800 mg/ zi în doză unică are aproximativ aceeași eficiență clinică și bacteriologică în tratamentul infecției urinare ca și administrarea în tratamentul infecției urinare ca și administrarea de două doze de 400 mg la 12 ore interval.

O fluorochinolonă cu proprietăți farmacocinetice deosebit de utile în terapie este pefloxacina. Astfel, aceasta se absoarbe digestiv complet după administrarea pe cale orală, are o semiviață plasmatică de 7,2 – 12 ore după o singură doză administrată și se elimină urinar 10% nemodificată și 20% sub forma metabolitului ei major N–dimetil–pefloxacina care este norfloxacina. Activitatea antibacteriană urinară se menține cel puțin 5 zile după administrarea unei doze de 800 mg per os (Guilbert și colab., 1989).

Chinolonele au o bună penetrare în SNC.

Cercetările lui Jaehde și colab. 1993 au arătat că trecerea chinolonelor prin bariera hematoencefalică se face prin difuziune pasivă.

În cazul acestor chimioterapice s-a dovedit că există o certă relație între lipofilia lor și penetrarea prin bariera hematoencefalică.

În SNC se ating cu certitudine nivele terapeutice utile, chinolonele fiind utilizate cu succes îndeosebi în infecții ale SNC produse de germeni gram negativi (Scheld 1989).

Efecte secundare si adverse

Efectele secundare și adverse ale chinolonelor sunt destul de rare și nu pun probleme deosebite. Principalele reacții adverse sunt arătate în *Tabelul nr. 9* (după Sable și Scheld, 1993).

Reacția adversă	Simptome	Incidența %
Digestive	Greață, vomă, diaree, colite, dureri abdominale	3 – 7
Dermatologice	Prurit cutanat, eritem	0,4 – 2,4
Neurologice	Somnolență, vertij, tulburări senzoriale, crize comițiale	0,4 – 4, 4
Oftalmologice	Diplopie, tulburări de acomodare și de percepție a culorilor	Rare
Renale	Hematurie, nefrite interstițiale reversibile	Rare
Articulare	Tenosinovite	Rare

Tabelul nr. 9. *Reacții adverse la chinolone* (după Sable și Scheld 1993)

Indicatii terapeutice

Principalele indicații terapeutice sunt infecții urinare și genitale, infecții digestive, pneumopatii cu H. influenzae, Chlamidia și Mycoplasma, în osteomielite cu bacili G–.

Ciprofloxacina s–a dovedit utilă în otite și sinuzite cu piocianic (Sable și Scheld, 1993).

Dozele administrate pe cale internă de chinolone recomandate la adult sunt:

În infecții urinare: Ciprofloxacină 250 mg la 12 ore, Norfloxacină 400 mg la 12 ore.

În osteomielite: Ciprofloxacina 750 mg la 12 ore.

În otita externă cu piocianic: Ciprofloxacina 750 mg la 12 ore.

Există demonstrată sinergia dintre acțiunea chinolonelor și a antibioticelor beta–lactamice și de aceea asociațiile dintre aceste grupe de antibiotice (ținînd seama și de spectrul antibacterian și de tipul de infecție tratată) sunt în general benefice.

Principalele interacțiuni medicamentoase ale fluorochinolonelor sunt prezentate în *Tabelul nr 10*. În cea mai mare parte ele sunt interacțiuni de tip farmacocinetic.

a) O interacțiune de tip farmacocinetic având drept urmare reducerea absorbției digestive a chinolonelor

b) O interacțiune de tip farmacodinamic când, datorită formării de complexe chinolonă–metal se reduce activitatea antibacteriană a chinolonelor

Li și colab. 1994 apreciază ca sunt trei mecanisme prin care metalul reduce activitatea antibacteriană a chinolonei.

Reține atenția interacțiunea complexă dintre chinolone și cationii metalici. În general se cunoaște că multe grupe de chimioterapice antibacteriene (tetracicline, macrolide, peniciline de semisinteză, izoniazidă etc.) interacționează cu cationi metalici în general formând chelați antibiotic metal. Interacțiunea dintre chinolone și ionii metalici îmbracă două aspecte:

1. Scăderea captării antibioticului de către celula bacteriană
2. Formarea de chelați chinolonă–metal inactivi antibacterian
3. La anumite concentrații (scăzute) unii cationi ar modifica fiziologia bacteriană și induce apariția rezistenței bacteriene la chinolone.

Medicamentele cu care interacționează	Chinolonele implicate mai frecvent	Urmările
Interacțiuni		
Teofilina		
Alte metilxantine	Ciprofloxacina	
Norfloxacina	Creșterea nivelului plasmatic al teofilinei	
Antiinflamatoare nesteroidale	Ciprofloxacina	Hiperexcitabilitate la nivel SNC
Anticoncepționale orale	Ciprofloxacină	
Ofloxacină	Alungirea timpului de protrombină. Efectul apare după 14 zile de tratament	
Unii cationi (Mg2+, Ca2+, Fe2+, Zn2+)	Toate chinolonele	Scăderea absorbției digestive a chinolonelor

Tabelul nr. 10. *Interacțiuni farmacologice ale fluorochinolonelor*

În influențarea activității antibacteriene a chinolonelor nu toți cationii au o acțiune ega Cel mai puternic este scăzută activitatea antibacteriană de Al^{3+} și Fe^{3+} și cel mai puțin de Mg și Ca^{2+}. (Tabel nr. 11 după Li și colab., 1994).

Structura chelatului Al^{3+} – ciprofloxacină este arătată in fig nr. (după Li și colab., 199 Efectul cel mai mic au Ca^{2+} și Mg^{2+}.

Este de remarcat faptul că activitatea antibacteriană a ciprofloxacinei față de diferite ba terii este inegal influențată de diferiți cationi metalici.

Nix și colab. 1990 au arătat că medicația antiacidă gastrică utilizată în tratamentul ulcer lui gastric și duodenal reduce absorbția chinolonelor.

Cationul x 10-4 M	E. Coli ATCC 25922						P. aeruginosa ATCC 27853					
	Al^{3+}	Fe^{3+}	Mn^{2+}	Zn^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Al^{3+}	Fe^{3+}	Mn^{2+}	Zn^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}
0	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
7,8	4x	2x	2x	2x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
15,6	8x	4x	2x	-	1x	1x	2x	1x	1x	1x	1x	1x
31,3	32x	32x	2x	2x	2x	1x	8x	4x	2x	1x	1x	1x
62,5	-	> 64	4x	-	4x	1x	-	-	-	2x	2x	1x
125	-	-	-	-	8x	2x	-	-	-	-	4x	2x
250	-	-	-	-	8x	4x	-	-	-	-	8x	2x
500	-	-	-	-	16x	8x	-	-	-	-	8x	4x
1000	-	-	-	-	32x	8x	-	-	-	-	16x	4x

x – arată de câte ori crește MIC
– arată că MIC nici nu poate fi determinată datorită efectului inhibitor al metalului

Tabelul nr. 11. Influența unor cationi asupra MIC a ciprofloxacinei față de *E.coli* și *P. aeruginosa* (după Li și colab., 1994)

m) RIFAMPICINA

Este un antibiotic macrociclic semisintetic derivat de rifamicina B. Rifamicina B este sintetizata de *Streptomyces mediteranei*.

Din punct de vedere structural face parte din grupa ansamicine.

Mecanism de actiune

Rifampicina acționează prin inhibarea ARN polimerazei bacteriene ADN dependente cu care formează un complex stabil. Arn polimeraza umană nu este sensibilă la rifampicină.

Este un antibiotic bactericid. Spectrul antimicrobian cuprinde *M. tuberculosis*, coci gram pozitivi și gram negativi, *Chlamidii*, unele *Enterobacteriaceae, Clostridium difficile, Legionella pneumoniae*. Este activ față de *Staphylococcus aureus* și față de unele tulpini de *P. aeruginosa*.

Farmacocinetica

Rifampicina are o foarte bună absorbție digestivă (se absoarbe practic complet).

Alimentele reduc absorbția rifampicinei. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 85–90%. După o doză de 600 mg administrată pe cale internă se obține o concentrație plasmatică maximă 7µg/ ml. (Mandell și Sande, 1991). Metabolizarea rifampicinei se face în ficat unde se produce dezacilarea medicamentului. Rifampicina este eliminată biliar și s-a remarcat existența unui circuit hepato–enterohepatic al rifampicinei. $T_{1/2}$ este de 2–5 ore. Circa 30% din medicament excretă urinar. Are o bună penetrabilitate tisulară. Realizează concentrații utile în pulmon, ficat, în cavernele pulmonare, în lichidul de pleurezie și de ascită, în ficat și în urină. Trece greu prin meningele sănătos, dar penetrează prin meningele inflamat și atinge concentrația în LCR utile în tratamentul meningitelor. Concentrația biliară este de circa 10–15 ori mai mare decât cea plasmatică.

Efecte secundare si adverse

Toleranța la rifampicină este relativ bună. Grosset și Leventis 1983 arată că sub 4% din pacienții cu tbc ce primesc tratament cu rifampicina prezintă efecte secundare și adverse. Cele mai importante sunt cele hepatice, hematologice (neutropenie, trombocitopenie, anemie), tulburări gastrointestinale (dureri epigastrice, grețuri, vomă, diaree), modificări neuropsihice (astenie, cefalee, confuzii, scăderea capacității de concentrare.

Rifampicina are și un oarecare efect imunosupresor (reduce funcțiile limfocitelor T). Datorită inducției enzimatice microzomale hepatice pe care o produce, rifampicina accelerează metabolizarea unor medicamente cu care este asociată (ex. digoxin, prednison, propranolol, antidiabeticele orale din grupa sulfonilureei etc.).

Asocierea a diferite alte medicamente ce se metabolizează hepatic cu rifampicina se va face cu prudență.

Aplicatii terapeutice

Rifampicina este unul dintre cele mai eficiente medicamente antituberculoase. Se administrează asociat cu alte chimioterapice antituberculoase și nu singur deoarece în administrarea ca singur medicament apare rapid rezistența M. tuberculosis la rifampicină.

Se mai utilizează în unele infecții nosocomiale, în endocardita stafilococica, în terapia unor infecții la pacienți alergici la unele lactame în terapie cu doza unică (tratament minut cu 1400 - 1600 mg) în gonoree etc.

Cele mai importante produse comerciale ce conțin rifampicină sunt: **Rimactan®, Sinerdol®, Rifampicin®, Rifadin®**.

Înrudite cu rifampicina sînt și două rifamicine – Rifabutinul și Rifapentinul –, posibil a fi utilizate mai ales în terapia tuberculozei.

n) EFECTUL POSTANTIBIOTIC (PAE)

Prin efect postantibiotic înțelegem întârzierea reluării creșterii de către bacteriile supraviețuitoare după îndepărtarea unui antibiotic activ față de respectivele bacterii. Efectul a fost observat încă din 1944 de Bigger dar nu i s-a acordat atenție și, în general, până în anii '70, a fost ignorat. Efectul post antibiotic este însă important și cu semnificație clinică deloc neglijabilă. El permite administrarea dozelor din unele antibiotice la intervale de timp mai mari decât cele pe cre le-ar permite $T_{1/2}$ plasmatic.

Nu există o justificare teoretică absolut acceptată nici pentru explicarea existenței efectului post antibiotic la unele chimioterapice antibacteriene, nici pentru explicarea faptului că el nu a fost observat la toate grupele de chimioterapice antibacteriene și nici față de toate bacteriile. MacKenzie și Enold 1993 au comparat PAE *in vitro* la unele antibiotice față de germenii cei mai implicați în patogenia unor afecțiuni severe.

Intensitatea PAE față de *E. coli* este aratată în *Tabelul nr. 12*, iar PAE față de *P. aeruginosa* este aratat în *Tabelul nr. 13*.

Antiobioticul	PAE	Metoda de determinare	Referinta bibliografică
Imipenema	+++	numărare de germeni viabili	Rennebly și Walder, 1989
	+++	_"_ _"_ _"_	Baquero și colab., 1986
	+	impedantă	Gould și colab., 1986
	++++	bioluminiscentă	Handberg și colab., 1990
Ampicilina	0	numărare de germeni viabili	Rescott și colab., 1988
	0	_"_ _"_ _"_	Lorian și colab., 1989
	0	spectrofotometrie	Rescott și colab., 1989
Ciprofloxacina	++++	numărare de germeni viabili	Chiusimen, 1987
	++	impedantă	Gould si colab., 1989
	+++	morfologică	Lorian și colab., 1989

· cuantificarea PAE s-a făcut astfel:
0 < 0,5 h; + 0,5 – 1 h; ++ 1,5 – 2,5 h; +++ 2,5 – 4 h; ++++ peste 4 ore

Tabelul nr. 12. *Compararea PAE a unor antibiotice asupra E. coli* (dupa MacKenzie și Gould 1993, modificat).

Antibiotic	PAE	Metoda de determinare	Referința bibliografică
Imipenema	++	Numărare germeni viabili	Odenholf și colab., 1989
	+	_"_ _"_ _"_	Manek și colab., 1989
	0	Impedanța	Gould și colab., 1989
Ciprofloxacina	+++	Numărare germeni viabili	Chiu și Nen, 1987
	++	_"_ _"_ _"_	Funrsted, 1982
	++	impedanța	Gould și colab., 1989

· Același sistem de cuantificare a PAE ca și la precedentul tabel

Tabelul nr. 13. *Compararea PAE a unor antibiotice față de P. aeruginosa* (după MacKenzie și Gould, 1993).

Cu toate că există certe diferențe între metodele de determinare și chiar între rezultatele comunicate de către unele colective de autori este clar că unele dintre antibioticele mai noi cum este **imipenema** au un PAE mai intens decât antibiotice mai vechi (ex. **ampicilina**). Acesta este un important avantaj la utilizarea în terapie.

Mecanismele de producere a efectului postantibiotic nu sunt clar precizate. Se disting totuși câteva procese care ar putea fi mecanismele prin care se produce PAE. Enumerăm în continuare cele mai acceptate:

a) producerea de leziuni nonletale în celula bacteriană care întârzie reluarea creșterii bacteriene;

b) o anume persistență a unei părți din antibiotic în spațiul pericelular;

c) necesitatea ca celula să sintetizeze noi enzime înainte de a relua creșterea.

Există deosebiri de PAE a unor antibiotice față de diferiți germeni sau grupe de bacterii. Astfel, unele antibiotice beta–lactamice (cu excepția carbapenemelor) au PAE față de bacteriile gram pozitive dar nu și față de cele gramnegative. Carbapenemele au însă PAE atât față de bacterii G+ cât și G–.

Hamburg și colab., 1990, au considerat că PAE în cazul beta–lactamelor ar fi timpul necesar pentru ca bacteria în stare de sferoplast să resintetizeze peretele bacterian.

Mac Kenzie și Gould 1993 consideră că lipsa PAE a majorității beta–lactamelor s-ar datora îndepărtării rapide a antibioticului de la nivelul PBP-urilor bacteriilor care supraviețuiesc. Din contră, efectul PAE intens al imipenemei față de germeni G– se datorează penetrabilității superioare a carbapenemelor prin peretele bacterian și afinității mai mari pentru unele PBP-uri. Nu este clar dacă legarea de PBP2 (deoarece carbapenemele au afinitate iar alte antibiotice beta–lactamice nu au această afinitate sau o au redusă) este implicată în PAE deoarece Majcherczyk și Livermore 1990 au obținut PAE al imipenemei la mutanți bacterieni cu PBP2 inactivat.

O altă problemă legată de PAE este PAE la un singur antibiotic și PAE al unei asociații de antibiotice. Apar cel puțin două importante chestiuni practice:

a) doze din cele două antibiotice;

b) distanța în timp la care este administrat al doilea antibiotic față de primul.

Efectul PAE al imipenemei și asociației dintre imipenema și amikacina față de tulpina ATCl 27853 de *P. aeruginosa* este arătat în *Figura nr. 11*, după Gergeker și Otuk 1995.

Creșterea semnificativă a duratei PAE față de unul dintre cei virulenți germeni bacterieni recomandă asocierea imipenemei cu amikacina în infecțiile sever a *P.aeruginosa*.

Un alt fenomen interesant legat de PAE este acela că în faza postantibiotica bacteriile s-au arătat cu sensibilitatea modificată dacă se repetă expunerea la antibiotic (chiar în concentrații reduse (efect denumit în literatura post antibiotic sub–MIC effect) (PASME).

Atunci când se administrează intermitent un chimioterapic antibacterian se pun în opinia lui Kars și Odenphold – Tornquist 1993 cel puțin două întrebări majore:

a) este reluarea creșterii bacteriene necesară pentru eficiența celei de-a doua doze?

b) Este sensibilitatea bacteriană la antibiotice schimbată în timpul fazei postantibiotice?

Diferiți autori nu au răspuns unitar la aceste probleme. Kars și Odenphold Tornquist 1993 susțin că diviziunea celulară *perse* nu este o cerință pentru activitatea antibacteriană a chimioterapicelor. Ei susțin – și noi considerăm –, că este corect faptul că faza de noncreștere postantibiotică a bacteriilor este un fenomen distinct de rezistență fenotipică a unor bacterii. Efectul postantibiotic al dozelor sub MIC este un fenomen interesant care s-a observat în două situații deosebite:

a) efectul PASME la bacterii inițial expuse la doze supra MIC de antibiotic;

b) efect PASME la bacterii care nu au fost anterior expuse la doze supra MIC de antibiotice.

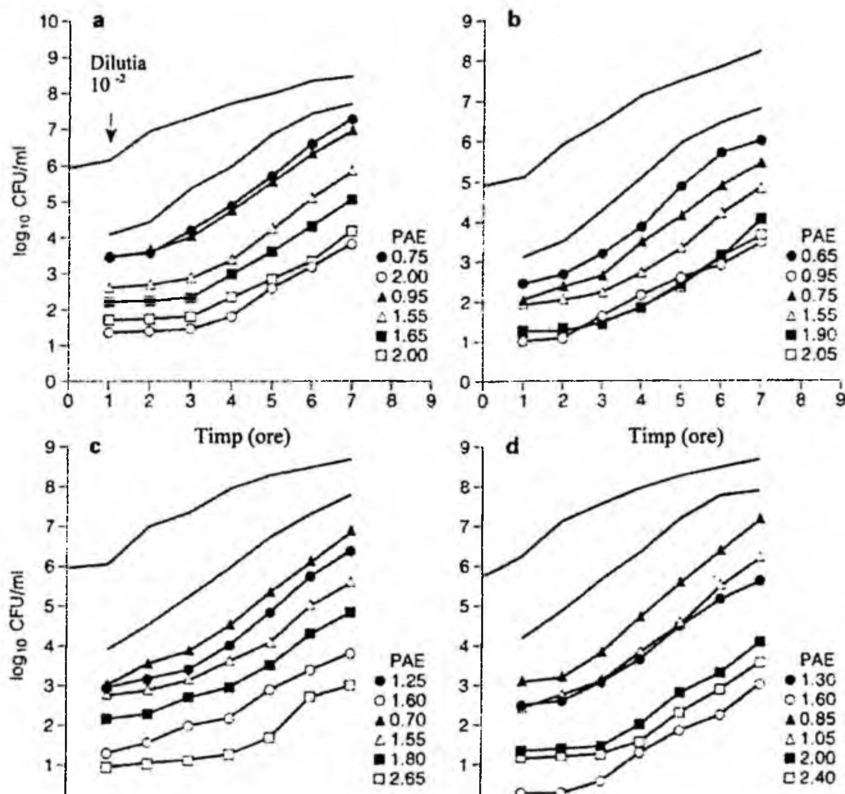


Figura nr. 11. Efectul PAE al imipenemei și amikacinei, precum și al asociației imipenemă–amikacină față de *P. aeruginosa*

Oshida și colab. 1990 au arătat existența PASME la stafilococi anterior expuși la 10xMIC de aspocilina iar Edwards și Hastings 1991 au arătat existența PASME la *Enterococus faecalis* expuși la subconcentrații MIC.

PAE este prezent la multe antibiotice de diferite structuri chimice, prezentate în *tabelul nr. 14* (după Cars și Odenholt–Tornqvist, 1993).

Datele din tabel ca și alte date din literatură arată că față de efectul postantibiotic al unora, adăugarea în concentrații sub MIC prelungește mult acest efect postantibiotic.

Există însă mari diferențe între antibiotice și între specii bacteriene și în ceea ce privește PASME. Astfel, amikacina are un PASME important în *E. coli*, dar nu la fel în *P. aeruginosa*. Beta–lactama nu are PASME în bacteriile G–.

Efectul postantibiotic, atât la concentrații mai mari decât MIC cât și PASME, a fost observat atât *in vivo* cât și *in vitro*. Explicația completă a PASME pentru diferite antibiotice și diferite specii bacteriene nu a fost dată încă.

Tourmanen 1986, Odenhold și colab. 1989 considerau că în cazul antibioticelor beta–lactamice o explicație ar fi aceea ca efectul unei doze inițiale supra MIC de antibiotic ce produce inhibarea activității PBP prin legarea antibioticului de ele, dar sinteza de PBP în celula bacteriană se continuă în timpul expunerii la beta–lactama și că sunt necesare doar mici cantități de antibiotic (sub MIC) pentru a se lega de aceste noi molecule de PBP dacă a avut loc inițial o expunere la concentrații suprainhibitorii.

Pentru chinolone s-a considerat că sunt necesare numai concentrații mici pentru a inhiba bacteriile deja afectate de concentrațiile suprainhibitorii.

Antibioticul	Specia bacteriana	PAE (h)	PASME (h)		
		0xMIC	0,1xMIC	0,2xMIC	0,3xMIC
Benzilpenicilina	S.pyogenes NTCTP 1800	2,4	5	>22	>22
Benzilpenicilina	S. pneumoniae ATCC 6306	2	3,4	4,5	5,8
Cefacanel	S.Pygenes	3,3	ND	ND	6,8
Imipenema	P. aeruginosa	1,1	3,2	7	>21,8
Ascocilina	S.aureus	0,8	1,2	1,7	4,4
Piperacilina	E.coli ATCC 25922	-0,5	-0,2	0	0,8
Vancomicina	S.Pneumoniae ATCC 6306	3	8,8	>8,3	>21,3
Roxitromicina	S.Pyogenes NTCTP 1800	5	6,3	>9,3	>9,7
Amikacina	E.coli ATCC 259122	5,1	5,5	>9,3	22,3
Amikacina	P. aeruginosa	1,4	1,7	2,2	3,3

Tabelul nr. 14. *Efectul postantibiotic al concentrațiilor sub MIC al unor antibiotice antibacteriene* (după Cars și Odenholt–Tornquist, 1993)

Unii factori influențează de manieră semnificativă PAE. Astfel, neutrofilele cresc considerabil PAE al aminoglicozidelor și ciprofloxacinei față de K. pneumonia (Craig 1993). Acesta ar fi un argument în favoarea participării unor componente ale sistemelor de apărare ale organismului la acțiunea antibacteriană a unor chimioterapice. Efectul PAE la animale normale și neutropenice este arătat în *Figura nr. 12* (după Craig 1993).

Implicațiile pentru practica clinică ale efectului postantibiotic sunt deosebite. Aceasta ar putea duce la schimbarea modalităților de administrare a distanțelor dintre doze și a numărului dozelor. Pentru unele dintre antibiotice așa cum sunt aminoglicozidele care au un PAE puternic pare a fi deosebit de importantă expunerea optimă la prima concentrație suprainhibitorie bactericida de medicament.

Diferențele dintre antibiotice sunt mari în această direcție. S-ar putea ca pentru chinolone și aminoglicozide doze mai mari și mai spațiate sau doze inegale de antibiotic să fie mai utile clinic. Pentru alte grupe de antibiotice acest lucru nu este valabil.

Implicațiile existenței efectului postantibiotic – și a faptului că el are mare variabilitate între grupele de antibiotice și față de diferite bacterii – arată că medicul trebuie să fie mereu pregătit a aplica clinic lucruri noi reieșite din foarte dinamica evoluție a cunoștințelor științifice în domeniul chimioterapiei antibacteriene și că orice șablonizare sau aplicare mecanică a unor date poate scădea eficiența chimioterapiei antibacteriene.

o) PENETRATIA INTRACELULARĂ A CHIMIOTERAPICELOR ANTIBACTERIENE SI IMPORTANTA EI ÎN PRACTICA TERAPEUTICĂ

Realizarea de concentrații eficiente intracelulare în celula umană de către chimioterapicele antibacteriene este importantă din cel puțin cinci motive:

a) Deoarece unele bacterii patogene se cantonează intracelular și își exercită efectul la acest nivel.

b) Prin eliberare lentă de antibiotic din unele celule au fost menținute concentrații ridicate tisulare un timp mai îndelungat.

c) Unele chimioterapice antibacteriene (exemplu inhibitorii de beta–lactamază) au un efect de stimulare a fagocitozei.

d) Efectul postantibiotic ar putea fi în unele situații influențat de concentrația antibioticului în celula umană și animală.

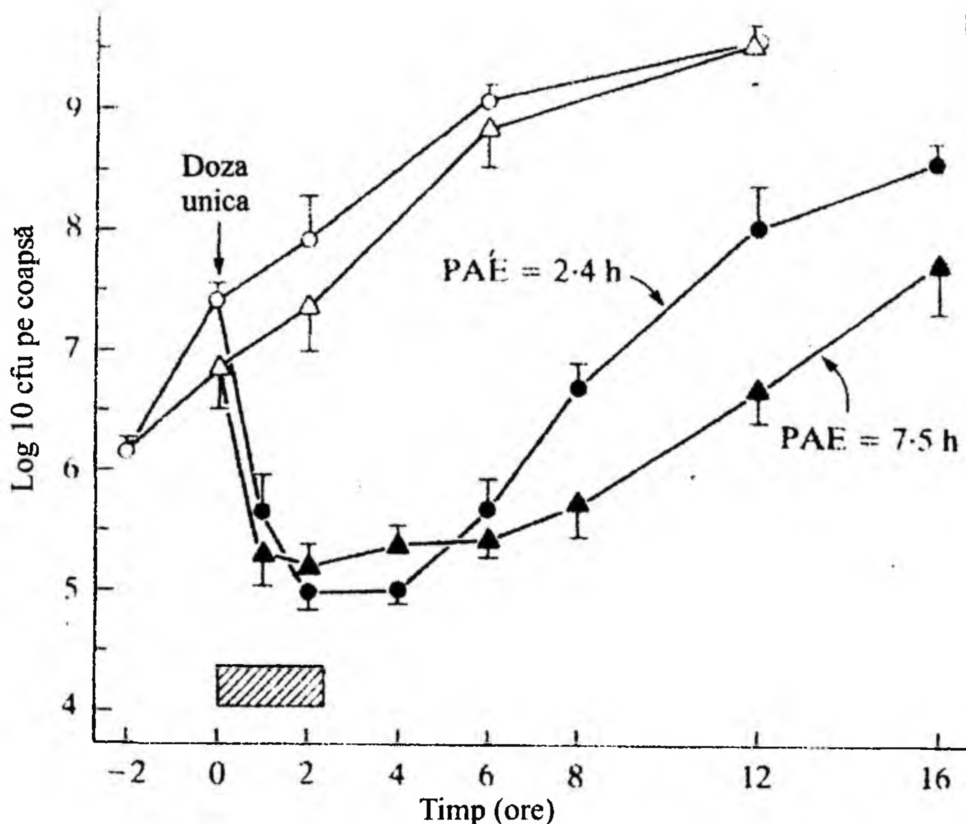


Figura nr. 12. *Efectul postantibiotic al ciprofloxacinei la șoareci neutropenici.*
Curbe de creștere a coapsei la șoarecii normali și neutropenici cu K. pneumoniae ATCC 43816 după o singură doză (6.25 mg/kg) de ciprofloxacină. Fiecare punct reprezintă media +/- deviația standard a 4 șoareci. Lățimea benzii cutiei hașurate reprezintă durata în timp în care concentrațiile serice depășesc CMI. Durata PAE *in vivo* este arătată de fiecare curbă (o - grupul de control neutropenic; Δ - grup de control normal; • - grupul neutropenic tratat; ▲ - grup normal tratat)

Butts 1994 considera acumularea intracelulară bacteriană de antibiotic ca fiind crucială pentru eficiența terapiei antibacteriene. Unele dintre bacteriile ale căror infecții sunt severe și dificil de tratat sunt bacterii facultativ intracelulare. Unele bacterii facultativ intracelulare supraviețuiesc activ agenților antibioticului deoarece după ce intră în celulă, membrana celulară se comportă ca o barieră față de moleculele utilizate actualmente în chimioterapia antibacteriană. Acest fenomen se întâlnește de exemplu în cazul *M. pneumoniae* sau în cazul *L. pneumonophilla* (Gemmell 1991).

Capacitatea de a pătrunde intracelular diferă mult de la antibiotic la antibiotic și pentru un același antibiotic nu este identică în toate celulele umane. Unele antibiotice cum este rifampicina ating concentrații bactericide intracelulare dar alte antibiotice nu.

Raportul dintre concentrațiile plasmatice și cele intracelulare pentru unele antibiotice sunt arătate în *Tabelul nr. 15* (după Butts 1994, modificat).

Antibioticul	Tipul de celulă	Raportul între concentrații intracelulare/ extracelulare
Clindamicina	RMN umane	11,8
Eritromicina	„ – "	13,2
Etambutoe	„ – "	4,83
Cloramfenicol	„ – "	2,23
Izoniazida	„ – "	1,04
Cefalexina	„ – "	0,55
Benzolpenicilin (penicilina G)	„ – "	0,16
Cefamandol	„ – "	< 0,01
Ofloxacina	„ – "	7,1
Ciprofloxacina	„ – "	6,2
Claritromicina	„ – "	12,6
Roxitromicina	„ – "	21,87
Azotromicina	„ – "	7,8
MACROFAGE ALVEOLARE		
Roxitromicina	„ – "	60–190
Spiramicina	„ – "	21,3–23,8
Penicilina G	„ – "	0,113
Cefazolina	„ – "	0,07
Cefamandil	„ – "	0,39
Etambutol	„ – "	6,83
Cloramfenicol	„ – "	2,07
Izoniazidă	„ – "	0,55
Tetraciclină	„ – "	0,86
Lincomicină	„ – "	1,64
Clindamicina	„ – "	42,18

Tabelul nr. 15.

Apare, cu claritate, din această enumerare, că una dintre deficiențele majore a unor antibiotice cum sunt **penicilina G, tetraciclina, cefalosporine de generația I sau a II-a** ș.a. este slaba penetrabilitate intracelulară. Se observă, de asemenea, progresul și în această direcție adus de unele dintre antibioticele mai noi.

Astfel, **clindamicina** are o penetrabilitate intracelulară de circa 20–25 ori mai mare decât **lincomicina** (din care a provenit), iar macrolidele noi, **claritromicina, roxitomicina** și mai ales

aztromicina are o penetrabilitate foarte ridicată (una dintre cele mai ridicate care se cunosc) atingând concentrații de zeci de ori mai mari intracelulă comparativ cu spațiul extracelular.

În ceea ce privește concentrația intracelulară a unor antibiotice, nu este importantă numai penetrarea acestora în celule, ci și eliminarea lor de aici. S-a dovedit (Cae și colab., 1999) că există un transporter intracelular care elimină pe mediu extracelular molecule anionice intracelulare (de ex. benzilpenicilina).

Unii agenți pot modifica atât penetrarea cât și eliminarea unor antibiotice din celula umană. Astfel, ATP-ul din mediu extracelular crește penetrarea beta–lactame (ex. penicilina G) în celula umană.

Probenecidul inhibă efluxul de benzilpenicilina din celulă (de la 83% în 30 minute de 37% în 30 minute).

Se conturează astfel posibilitatea de a se găsi o nouă utilizare terapeutică, a probenecidului (utilizat în anii '50 pentru inhibarea secreției tubulare, a **penicilinei G**) și anume pentru creșterea concentrației intracelulare a unor antibiotice.

D) EFECTE SECUNDARE SI ADVERSE ALE CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE LA NIVELUL ARIEI STOMATOGNATE

Cele mai întâlnite efecte secundare și adverse ale chimioterapiei antibacteriene sunt prezentate mai jos:

a) Beta–lactame

- Bacampicilina (**Bacacil®**) - glosite, stomatite

b) Tetracicline

- Tetraciclina, Doxiciclina (**Vibramicin®**), Oxitetraciclina – depunerea în dinți, colorarea în brun a dinților copiilor cu tratamente prelungite cu tetraciclină, glosita hipertrofica

c) Antibiotice polipeptidice

– Colimicina (**Colistin®**)– parestezii ale buzelor

d) Cloramfenicol – xerostomie

e) Aminoglicozide

– Streptomicina – parestezii ale buzelor

f) Antituberculoase

– Etionamida (**Trecator®**)– stomatite

d) Sulfamide

– Cotrimoxazol (**Bactrim®, Biseptol®**) – stomatite, exantem

– Salazosulfapiridina – colorare în albastru–violet a mucoasei bucale (prin efect methemoglobinizant).

Modificări ale gustului si mirosului

Unele chimioterapice antibacteriene (dar și unele antifungice) modifică gustul și mirosul. Acest proces este considerat de către unii autori efect secundar și advers și este în orice caz important în practica terapeutică deoarece adesea bolnavul se poate speria și poate întrerupe tratamentul. Mirosul și gustul sunt modificate de următoarele chimioterapice utilizate în terapia antibacteriană (Bromley 2000):

– Ampicilina
– Azitromicina
– Claritromicina
– Ofloxacina
– Tetraciclina
– Metronidazolul

Dintre antifungice asemenea modificare produce griseofulvina.

a) AMELIORAREA PRESCRIERII CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Alegerea unui agent antibacterian pentru a fi utilizat nu este simplă, nu poate fi un act automat sau stereotip şi trebuie să ţină seama de o serie de factori dintre care cei mai importanţi sunt:

a) sensibilitatea germenilor bacterieni la antibiotice;
b) caracteristicile organismului pacientului – fiziologice şi patologice;
c) caracteristicile farmacocinetice ale medicamentului;
d) complianţa şi acceptabilitatea terapiei de către pacient;
e) efectele secundare previzibile sau posibile;
f) accesibilitatea şi raportul cât mai bun beneficiu terapeutic/ cost.

Din acest motiv considerăm că o viziune farmacoeconomica asupra chimioterapicelor este necesară oricărui medic indiferent de specialitatea sau domeniul său de activitate.

Există o motivaţie complexă a necesităţii de ameliorare a prescrierii medicaţiei antibacteriene. Dintre motivele de ameliorare a prescrierii chimioterapiei antibacteriene menţionăm:

a) creşterea eficienţei chimioterapiei antibacteriene;
b) ameliorarea raportului beneficiu/ cost;
c) reducerea ritmului de dezvoltare a rezistenţei bacteriene fapt ce impune scoaterea treptată din uz a multor medicamente şi creşterea dozelor administrate din multe alte chimioterapice antibacteriene.

MĂSURI PE CARE LE CONSIDERĂM STRICT NECESARE SI URGENTE:

1) creşterea timpului acordat în învăţământul medical superior de farmacologie şi farmacologie clinică prezentării datelor esenţiale de farmacocinetică, farmacodinamie, efecte secundare a chimioterapicelor antibacteriene;

2) cunoaşterea şi aplicarea în practică a criteriilor de alegere şi de asociere a chimioterapicelor antibacteriene în variate tipuri de infecţii la toate categoriile de pacienţi;

3) optimizarea modului de asociere a chimioterapicelor antibacteriene (domeniu în care se fac foarte multe greşeli);

4) cunoaşterea cu exactitate a situaţiilor în care este sau nu strict necesară antibiograma şi când se pot administra chimioterapice antibacteriene fără antibiogramă;

5) cunoaşterea şi aplicarea criteriilor admise pentru profilaxia cu chimioterapice antibacteriene;

6) cunoaşterea ponderată în învăţământul medical a evaluării raportului cost/ beneficiu şi cost/ risc în aplicarea chimioterapiei infecţiei bacteriene;

7) acordarea unui timp suficient, în cadrul lucrărilor practice de farmacologie, elementelor de farmacografie deoarece prescrierea chimioterapiei antibacteriene (şi nu numai) este adesea defectuoasă.

BIBLIOGRAFIE

ADAMEK R.J., SUERBAUM S., PFAFFENBACHB., OPFERKUCH W. – Primary and acquired Helicobacter pylori resistence to claritromycin metronidazol and amoxicillin–influence on threatment outcome, Am. J. Gastroenterol, 1998, 386–399

ARONSSON B., MOLLBY R., NORD C.E. – Clostridium difficile and antibiotic associated diarrhoea in Sweden, Scand. J. Infect. Dis. 1982, Suppl., vol.35, 53–58

BERGER S.A., KUPFERMINE M., LESSING J.B., GOREA A., GULL I., PEYSER M.R. – Penetration of clindamycin cefoxatin and metronidazol into pelvic peritoneal fluid of women undergoing diagnostic laparoscopy, Antimicrob. Agents. Chemotherap. 1990, vol.34, 376–377

BERGSTROM S., LINDBERG F.P., OLSSON O., NORMARK S. – Comparison of the overtopping frd and ampc operons of Eschrerichia coli with the coresponding DNA sequence in other gram negative bacteria, J.Bacteriol. 1983, 155, 1297–1305

BRODI T.M., LARNER J., MINNERMAN K.P. – Human Pharmacology Mosby (St. Louis, Baltimore Boston London Milan)1998

BROMLEY S.M. – Smell and taste disorders: A primary care approach , Am. Family Physician, 2000, 61, 427–437

BUSH K., JACOBY G.A., MEDEIROS A. A. – A functional Classification Scheme for beta–lactamase and its correlation with Molecular Structure, Antimicrob. Agents. Chemotherapy 1995, 39, 1211–1233

BUSH K., JACOLEY G.A., MEDEIRAS A.A. – A functional Classification Scheme for b–lactamase and its correlation with Molecular Structure, Antimicrob. Agents Chemotherap., 1995, vol. 39, 1211–1233.

BYL B., JACOBS F., ROUCLOUX I., FRANQUEN P., CAPPELLO M., THYS J.P. – Penetration of meropenem in lung bronhial mucosa and pleural tissues, Antimicrob. Agents. Chemother., 1999, 43, 681–682

CARUNTU F., CARUNTU V. – Vademecum de boli infectioase, Editura Medicala, Bucuresti 1989

CHALEVA E., DZHUROV A. – Toxicological and pharmacokinetic research on lincomycin hydrocloride in broiler chicken and layer hens, Vet. Med. Nauki., 1987, vol. 24, 55–63

CHAMBERS H.F., HADLEY W.K., JAWEB E. – Aminoglicosides and spectinomycin. In „Basic and clinical pharmacology, Edited by B.G.Katzung 7th edition. Appleton and Lange (Stamford Conneticut) 1998, 752–760

CHAMBERS H.F., KEITH HADLEY W., JAWETZ E. – Beta–Lactam Antibiotics and other Inhibitors of cell wall synthesis. In“ Basic and Clinical Pharmacology B.G. Katzung editor. 7 th Edition Appleton and Lange Stamford Connecticut 1998, 724–741

CROSS A.S., OPAL S. M. – Endotoxin’s role in gram – negative bacterial infection, Curr. Opinion Infect Dis., 1995, 8, 156–163

CUPARENCU B. – Farmacologie pentru medici, vol. III, Editura Dacia Cluj – Napoca, 1995

DIACONU E., NECHIFOR M. – Antibiotice beta lactamice, Editura Ministerului Chimiei, București, 1989

DOBRESCU D., MANOLESCU E., SUBȚIRICĂ V., DRĂGAN A., IVAN C., DILIESCU L., ANCA I., – Memo Med 2001, Ediția a 7a, Editura MIMESAN, București, 2001

DRUSANO G.L., HUTCHINSON M. – Pharmacokineytics of meropenem, Scand. J. Infect. Dis., 1995, Suppl. 96, 11–16

FOULDS G., JOHNSON R.B. – Selection of dose regimens of azithromycin, J. Antimicrob. Chemother. 1993, 31, suppl. E, 39–50

FURSTED K. – Postantibiotic effect of ciprofloxacin in Pseudomonas aeruginosa, Eur. J. Clin. Microb. 1987, 6, 271–274

GAYNES R.P., CULVER D.H. – Resistance to imipeneme among selected Gram–negative bacilli in the United States, Infection Control Hospital. Epidemiol. 1992, 13, 10–14

GERASIMONAVA S.S., BEREZINA E.K. – Cytomorphological study of lincomycin toxicity, Antibiotiki 1977, vol. 22, 539–544

GIALDRONI GRASSI G., GRASSI C. – Cefepime: overview on activity in vitro and in vivo, J. Antimicrob. Chemother., 1993, 32, suppl. 87–94

GLADUE R.P., SNYDER M.E. – Intracelular acumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts, Antimicrob. Agents. Chemother. 1990, 34, 1056–1060

GOODMAN AND GILMAN'S The Pharmacological Basis of Therapeutics Seventh edition (A.Goodman Gilman, L.S.Goodman, T.W.Rall, F.Murad editors) Mac Millan Publishing Co New York 1985 p.1679

GOULD I.M., JASON A.C., MIENE K. – Postantibiotic effect and bacterial killing by ciprofloxacin and imipenem alone and in combination, Rev. Infect. Dis. 1989, 11, S957–958

GUILBERT J., KITZIS M.D., BRUMPT I., ACAR J.F. – Activite antibacterenne de la pefloxacine dans l"urine durant sept jours apres prise oral unique de 800 mg, Path. Biol., 1989, 37, 406–410

HANDBURGER H., NILSON L.E., KIHLSTROM E., MALLER R. – Postantibiotic effect of beta–lactam antibiotics on Escherichia Coli evaluated by bioluminescence assay of bactericidae ATP., Antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 102–106

HENQUELL C; SIROT D., CHANAL C., DECHAMPS C., CHATRON P., LAFEUILLE B., TEXIER P., SIROT J., CLAUZEL R. – Frecvency of inhibitor– resistent TEM betta–lactamases in Escherichia coli isolated from urinary tract infections in France, J. Antimicrob. Chemother., 1994, 34, 707–714

HOEPELMAN I.M., SCHNEIDER M.M. – Azithromycin : The first of the tissue selective azalides, Int. J. Antimicrob. Agents, 1995, 5, 145–167

HONORE N., NICOLAS M.H., COLE S.T. – Inducible cephalosporinase production in clinical isolates of Enterobacter cloacae is controlled by a regulatory gene shat has been deleted from Escherichia coli, EMBO J., 1986, 5, 3709–3714

HOOPER D.C., WOLFSON J.S. – The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans, Antimicrob. Agents. Chemother. 1995, 28, 716–721

HUMES H.D., SASTRASINGH M., WENBERG J.M. – Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin–renal membrane binding interactions and dietary calcium supplemetation protects against gentamicin nephrotoxicity, J. Clin. Invest. 1984, 73, 134–147

IAKIMENKO L.N., ZNAMENSKAIA T.M., GOLUBCHNIK I.B. – Effect of lincomicin on a cell culture, Antibiotiki 1976, vol. 21, 902–904

ISENBERG H.D., ALPERSTEIN P., FRANCE K. – In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin and travafloxacin. Alone and in combination with beta–lactams against clinical isolates of pseudomonas aeruginosa, Stenotraphimonas maltophilia and Burkhalderia cepacia, Diag. Microbiol. Infect. Dis.1989, 33, 81–86

JACKSON J.J., KROPP H. – Beta–lactam antibiotic–induced release of free endotoxin: in vitro comparison of penicillin–binding (PBP)–2 specific imipenem and PBP 3– specific ceftazidine, J. Infect. Dis., 1992, 165, 1033–1041

JACOBY G.A., SUTTON I. – Beta–lactamases and beta–lactam resistence in Escherichia Coli, Antimicrob. Agents. Chemother. 1985, 28, 703–706

JAEHDE U., GOTO T., DE BOER A.G., BREIMER D. D. – Blood brain Barrier transport rate of quinolone antibacterians evaluated in cerebrovascular endotelial cell cultures, Eur. J. Pharmaceut. Sci. 1993, 1, 49–55

JOLLIET P., BARRE J., HAMON B. – Parmacologie du sujet agee, Ann. Med. Int. 1995, 146, 328–334

KAGAN E.Z., SINITSYNA N.I., DANILOVA V., BEREZNA E.K., BEREZHINSKAIA N.V. – Experimental study of lincomycin ointment and gell, Antibiotiki 1984, vol.29, 645–649

KING A., BOOTHMAN C., PHILLIS I. – Comparative in vitro activity of cefpirome and cefepime, two new cephalosporins, Eur. J. Microbiol. Infect., 9, 677–685

KROP H., SUNDELOF J.G, HAJDU R., KAHAN F.M. – Metabolism of thienomycin and related carbapenem antibiotics by the renal dehydropeptidase I, Antimicrob. Agent. Chemother. 1982, 22, 62–70

LECKLERCQ R., BRISSON NOEL A., DUVAL J., COURVALIN P., – Phenotipic expression and genetic heterogenity of lincosamide inactivation in Staphylococus spp. Antimicrob. Agents. Chemoter. 1987 vol. 31, p. 1887–1891

LEWIN C.S., SMITH J.T. – Bactericidal mecanisms of ofloxacin, J. Antimicrob. Chemotherapy, 1988, 22, suppl C, 1–8

LEYSEN D.C., HAEMERS A., PATTYN S.L. – Mycobaceria and the new quinolones, Antimicrob. Agent. Chemother. 1989, 33, 1–5

LI R.C., NIX D.E., SCHENTAG J.J. – Interaction Between Ciprofloxacin and Metal Cations: Its Influence in physiochemical characteristics and antibacterial activity, Pharmaceutical Res. 1984, 11, 917–920

LINDBERG F., LINDGUIST S., NORMARK S. – Genetic Basis of Induction and overproduction of Chromosomal Class I b–Lactamase in Non fashdious Gram – Negative Bacilli, Rev. Infect. Dis., 1988, vol. 10, 782–785

LINDBERG F., LINDQUIST S., NORMARK S. – Genetic Basis of Introduction and overproduction of chromosomal Class I beta–lactamase in Nonfastidious Gram–Negative Bacilli, Rev. Infect. Dis. 1988, 10, 782–785

LIVERMORE D.M., YANG Y.J. – Betalactamase–liability and inducer power of newer beta–lactam antibiotics in relation to their activity against beta–lactamase inducibility mutants of Pseudomonas aeruginosa, J. Infect. Dis., 1987, 155, 775–782

LIVINGSTONE D., GILL M.J., WISE R. – Mecanisms of resistance to carbapenems, J. Antimicrob. Chemother. 1995, 35, 1–5

LIVINGSTONE D., GILL M.J., WISE R. – Mecanisms of resistance to the carbapenems, J. Antimicrob. Chemother. 1995, 35, 1–5

LORIAN V., ERNST J., AMARAL L. – The post–antibiotic effect defined by bacterial morphology, J. Antimicrob. Chemother., 1989, 23, 485–491

MACKENZIE F.M., GOULD I.M., – The post–antibiotic effect , J. Antimicrob. Chemother. 1993, 32, 513–537

MAGEE J.T., PRITCHARD E.L., FITZGERALD K.A., DUSTAN D.J., HOWARD A.J., Brit. Med. J. 1999, 319, 1239–1240 – Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996–1998

MANCIET G., GOUTHIER R., BELMIN J., BRAMI J. – Prescription plurimedicamenteuse chez la personne agee du plus de 70 ans, Therapeutiques, 1996, 14, 13–14

MANDELL G.L., SANDE M.A – Antimicrobial agents. In: Goodman's Gilmans's. The pharmacological basis of Therapeutics. (Edited by Alfred Goodman Gillman, Theodore W. Roll, Alan S. Nies, Palmer Taylor) Maxwell Mac Millan, 1991, Eighth Edition vol II, 1047–1064

MANDELL G.L., SANDE M.A. – Antimicrobial agents. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. Eighth Edition vol. II (Edited by Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Alan Nies, Palmer Taylor) Maxwell Mac Millan, New York, Oxford, Beijing, 1991, 1065–1097

MANEK N., ANDREWS J.M., WISE R. – The postantibiotic effect of imipenem, J.Antimicrob. Chemother. 1986, 18, 641

MATTIE H. – Clinical pharmacokinetics of aztreonam, Clin. Pharmacokinet. 1994, 26, 99–106

MENDELSON L.M – Advers reactions to beta–lactam antibiotics, Drug hypersensitivity, 1998, 18, 745–757

MINGEOT–LECLERQ M.P., TULKENS P.M. – Aminoglicosides–Nephrotoxicity, Antimicrob. Agents. Chemother. 1999, 43, 1003–1002

MOSLEY J.G., CHAUDHURI A.K., DESI A.L., ARROWSMITH A. – The distribution of aztreonam in serum, bile, skin and subcutaneous tissue in patients undergoing colecystectomy, J. Hosp. Infection 1990, 15, 389–392

NABER K.G., BAURECHT W., FISHER M., KRESTEN M. – Pefloxacin single–doze in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women: a meta–analysis of seven, clinical trials, Int. J. Antimicrob. Agents. 1994, 197–202

NAGY J., NYITRAI J., KAYTAR–PEREDY M. – Monobactams Acylated with isoxazoleaatic and isoxazolecarboxylic acids, Liebigs. Ann. Chem. 1993, 815–821

NECHIFOR M., DIACONU E., – Actualităţi în chimioterapia antibacteriană, Editura Timpul, Iaşi, 1999

NECHIFOR M, VLASE C (sub redacţia) – Progrese şi perspective în chimioterapia antibacteriană – Editura Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2001

NEUMAN M., Passage biliare des antibiotiques – Med. Chir dig. 1975, vol.4, Supl. 1, 55–62

NICOLAS–CHANOINE M.H. – Impact of beta–lactamase on the clinical use of beta–lactam antibiotics, Int. J. Antimicrob. Agents., 1996, 7, S21–S26

NIX D.E., WILTON J.H., RONALD B., DISTLERATH L., WILLIAMS V.C., NORMAN A. Inhibition of norfloxacin absorbtion by antiacids, Antimicrob. Agents. Chemother, 1990, 34, 432–435

ODENHOLT I., ISAKSON B., NILSON L., CARS O. – Postantibiotic antibacterial effect of imipenem against Pseudomonas aeruginosa , Eur. J. Clin. Microb., Infect. Dis. 1984, 8, 136–141

PAJUKANTA R., ASIKAINEN S., SAARELA M., ALALUNSUA S., JOUSIMIENS–SOMER H. – In vitro activity of azithromycin compared with that of erythromycin against Actinobacillus actinomycetemycomitans, Antimicrob. Agents. Chemother 1992, 36, 1241–1243

POWELL S.H., THOMPSON W.L., LUTHE M.A., STERN R.C., GROSSNIKLAUS D.A., BLOXHAM D.D., GRADEN D.L., JACOBS M.R., DISCENNA A.O., CASH H.D., KLINGER J.D. – Once–daily versus continuous aminoglicoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin, J. Infect. Dis. 1983, 147, 918–932

PRINS J.M., VAN AGMAEL M.A., KUIJPER E.J., VAN DEVENTER S.J.H., SPEELMON P. Antibiotic – induced endotoxin release in patients with gram–negative urosepsis: a double blind study comparing imipenem and ceftazidime, J. Infect. Dis. 1995, 172, 886–891

RESCOTT.L., NIX D.E., HOLDEN P., SCHENTAG J.J. – Comparison of two methods for determining in vitro postantibiotic effect of three antibiotics on Escherichia coli, Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 32, 450–453

ROGER H.J., SPECTOR R.G., TROUNCE J.R. – A textbook of clinical Pharmacology. Hodder and Stroughton Co. London, Sydney, Auckland, Toronto 1981 p.673–674

SABLE C.A., SCHELD W.M. – Comment prescrire les fluoroquinolones, Geriatrics – Practitiens, 1993, 10, 197–202

SANDOVAL R., LEISER J., MOLITORIS B.A. – Aminoglicoside antibiotics traffic, to the Golgi complex in LLC–PK1 cells, J. Am. Soc. Nephrol. 1998, 9, 167–174

SCHELD W.M. – Quinolone therapy for infections of the central nervous system, rev. Infect. Dis. , 1989, 11, Suppl. S. 1194–S1202

SCOTT A.J. – Lincomycin–induced cholecistitis and galstone in guinea pigs, Gastroenterology 1976, vol.71, 814–820.

SETTI E.L., MICETICH R.G., – New trends in antimicrobial development , Curr. Med. Chem. 1998, 5, 101–103

SHAH A., LIU M.C., VAUGHAN D., HELLER A.H. – Oral bioechivalence of three ciprofloxacin formulations following sigle–dose administration: 500 mg tablet compared with 500 mg/10ml or 500mg/5ml suspension and the effect of food on the absorbtion of ciprofloxacin oral suspension, J. Antimicrob. Chemotherap. 1999, 43, suppl. A., 49–54

SMITH C.R., LIPSKY J.J., LASKIN D.L., HELLMAN D.B., MELLITIS E.D., LONGTRETH J., LIETMAN P.S. – Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramicin, M. Engl. J. Med. 1980, 302, 1106–1109

SNYDER I.S., FINCH R.G. – Tetraciclines, Chloramphenicol, erythromicin and clindamicin in „Modern Pharmacology" Second Edition C.R. Craig., R.E. Strizel editors. Little, Brown and Co Boston, Toronto 1986 p. 694–702

SON D.S., OSABE M., SHIMODA M., KAKUL E.– Contribution of alpha 1–acid glycoprotein to specias difference in lincosamides–plasma protein binding kinetics, J.Vet.Pharmacol. Therap. 1998, vol.2, 34–40

STERBIGEL N.H. – Erythromicin, lincomycin and clindamycin, in „Principles and Practice of infectious Diseases" 4th edition Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. editors Churchill Livigstone 1995 p.372

STROESCU V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editia a VI-a, Ed. Medicala Bucuresti 1998, 1194–1350

STROESCU V. – Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale. Editia a VI-a Editura Medicală Bucuresti 1998, 1254–1256

TANKOVIC J., AUBRY–DAMON H., LECLERCQ R. – Resistance aux antibiotiques autre que les beta–lactamines chez Staphylococcus aureus., Mal. Infect., 1997, vol. 27, p.207–216

TRAUTMANN M., HEINEMANN M., ZICK R., MORICKE A., SEIDELMAN M., BERGER D. – Antibacterial activity of meropenem against Pseudomonas aeruginosa including antibiotic – induced morphological changes and endotoxin – liberation effects., Eur. J. Clin., Microb. Infect. Dis., 1998, 17, 754–760

VANDEWALE A., FARMAN N., MORIN J.P., FILLASTRE J.P., HATT P.Y., BONVALET J.P. – Gentamicin incorporation along the nephron audiographic study on isolated tubules, Kidney Int., 1981, 19, 529–539

WAZIERS B. – La iatrogenie medicamenteuse en geriatrie est–elle evitable? Therapeutics 1996, 14, 15–19

WELLING G.W., GROEN G., WELLING–WESTER S., DE VRIES–HOSPERS H.G., VAN DER WAALS D. – Enzimatic inactivation of aztreonam by faecal enzyme preparation from healthy volunteeers. Infection 1987, 159, 188–191

WILLIAMS J.D., MASKELL J.P., WHILEY A.C., SEFTON A.M. – Comparative in vitro activity of quinapristin/dalfopristin against Enterococus spp. , J. Antimicrob. Chemother. 1997, 39, suppl.A, 41–46

WOODS C.A., KOHLHEPP S.J., HOUGHTON D.C., GILBERT D.N. – Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity, Antimicrob. Agents. Chemother. 1986, 30, 20–24

WRIGHT J.M., COLLIER B. – Characterization of the neuromuscular block produced by clindamycin and lincomycin, Can. J. Physiol. Pharmacol. 1976, vol.54, 937–944

YOSHIHARA E., YONEYAMA H., NAKAE T. – In vitro assembly of the functional trimer from dissociated monomers in Ps. Aeruginosa, J. Biol. Chem. 1991, 264, 6297–6231

ZHANG M.G., HAEMUS A. – Quinolone antimicrobial agents: structure – activity relationships, Pharmazie 1991, 46, 687–700

* * * Compendiu Suisse des Medicaments 1989 vol 1. P. 921–922

3. REZISTENŢA BACTERIANĂ LA ANTIBIOTICE

Este unul dintre procesele ample şi complexe ce se derulează în permanenţă şi care pune probleme atât din punctul de vedere al medicului terapeut indiferent de specialitatea sa cât şi din punct de vedere al cercetării şi producerii de chimioterapice antibacteriene.

Rezistenţa bacteriană la antibiotice poate fi divizată în 2 mari categorii:

1) **Rezistenţă primară** (datorată structurii bacteriei şi existentă înaintea oricărei antibioterapii)

2) **Rezistenţa secundară** sau indusă care a apărut după utilizarea diferitelor grupe de antibiotice antibacteriene.

Primul tip de rezistenţă se mai numeşte naturală iar cel de-al doilea tip este cunoscut ca rezistenţă dobândită.

Principalele mecanisme biochimice implicate în producerea rezistenţei bacteriene la antibiotice sunt:

a) Producerea de enzime capabile să lizeze unele structuri antibiotice. Cel mai cunoscut exemplu este cel al beta–lactamazelor bacteriene dar acesta nu este singurul. Rezistenţa unor bacterii la acţiunea aminoglicozidelor se face prin intermediul unor enzime capabile să acetileze sau să fosforileze molecula de chimioterapic

b) Alterarea moleculei ţintă pentru acţiunea chimioterapicului antibacterian.

Există rezistenţă la aminoglicozide prin alterarea situsului de fixare al acestora la nivelul subunităţii 30 S a ribozomului bacterian. De asemenea, o parte din rezistenţa la eritromicină şi la alte macrolide se realizează prin alterarea structurii ţintă de la nivelul subunităţii 50 S al ribozomului bacterian. Se produce metilarea unei părţi din ARN-ul ribozomal. Modificarea structurii PBP-ului este implicată în rezistenţa la beta–lactame.

c) Modificarea structurii unor enzime ce sunt inhibate de către chimioterapicele antibacteriene. Astfel rezistenţa la trimetoprim apare prin pierderea sensibilităţii dihidrofolat reductazei la acest medicament.

d) Apariţia unor căi metabolice alternative în organismul bacterian. Unele bacterii capătă rezistenţă la sulfamide prin dobândirea posibilităţii de utilizare directă a acidului folic din mediu fără a mai fi nevoie de sinteza de acid folic bacterian, plecându-se de la PABA.

e) Modificarea permeabilităţii bacteriene pentru unele chimioterapice, ceea ce nu mai permite accesul lor în celulă. De exemplu, unii gonococi devin rezistenţi prin imposibilitatea trecerii benzil–penicilinei prin membrana celulară bacteriană. Rezistenţa la unele aminoglicozide are acelaşi mecanism. Mecanismele biochimice principale prin care diferite bacterii devin rezistente la antibiotice sunt prezentate în *Tabelul nr 16.*

Unele enzime sunt implicate şi în inactivarea cloramfenicolului. Se cunosc mai multe cloramfenicol–acetiltransferaze care inactivează cloramfenicolul şi se descoperă noi enzime din acest grup (Tennogkeit şi Matzura, 1991; Parent şi Roy 1992; Roy 1997). Aceste enzime au fost identificate şi la bacterii G+ care nu au dezvoltat mult timp rezistenţă la acest antibiotic.

Antibiotic	Mecanisme	Baze genetice	Agenți patogeni cu potențial pentru dezvoltarea rezistenței
b-lactame Peniciline Cefalosporine Monobactame Carbapeneme	Alterarea proteinelor ce leagă penicilina Scăderea permeabilității b-lactamaze	Cromozomal Cromozomal Plasmidic si Cromozomal	S. aureus S. epidermidis Str. Pneumoniae Str. Sanguis H. influenzae N. gonorrhoeae N. meningitidis E.coli Ps. aeruginosa E. cloacae Serratia marcescens K. pneumoniae S. aureus S. epidermidis Enterococi P. aeruginosa Enterobacteriacee N. gonorrhoeae N. meningitidis Moraxella sp. Bacteroides sp. Acinetobacter sp.
Florochinolone Norfloxacin Ofloxacin Ciprofloxacin Lomefloxacin	Alterarea ADN girazei Scăderea permeabilității	Cromozomal Cromozomal	S. aureus S. epidermidis Enterobacteriaceae Pseudomonas sp. Enterobacteriaceae P. aeruginosa
Aminoglicozide Gentamicina Tobramicină Amikacină Netilmicin	Scăderea legării ribozomale Scăderea captării Modificarea enzimelor	Cromozomal Cromozomal Plasmidic	Streptococi Bacteroides sp Pseudomonas sp. Enterobacteriacee Staphylococi Enterococi Streptococi Enterobacteriacee Pseudomonas sp.
Macrolide/lincozamide Eritromicina Clindamicină	Enzime metilante	Plasmidic si Cromozomal	Streptococi S. pneumoniae Enterococi

Cloramfenicol	Acetil tranferază	Plasmidic si Cromozomal	Staphylococi Streptococi S. pneumoniae Enterobacteriacee Bacteroides sp
Tetracicline Tetraciclina Minociclina Doxiciclina	Eflux Protejarea proteinelor ribozomale	Plasmidic Plasmidic	Staphylococi Streptococi S. pneumoniae Enterobacteriacee Bacteroides sp N. gonorrhoeae Mycoplasma sp Ureaplasma sp.
Rifampicina	Scăderea legării de ADN polimerază	Cromozomal	Staphylococi Streptococi Enterobacteriacee
Inhibitori de folat Trimetoprim/sulfametox azol	Alterarea țintei Scăderea permeabilității	Plasmidic si Cromozomal	Staphylococi Streptococi S. pneumoniae
Glicopeptide Vancomicina Teicoplanina	Alterarea țintei	Plasmidic si Cromozomal	Enterococi Leuconostoc sp. Leuconostoc dextranicum Lactobacillus sp. Str. pyogenes
Mupirocin Acid fusidic Fosfomicin	Alterarea țintei Alterarea țintei Alterarea transportului	Plasmidic Cromozomal Cromozomal Plasmidic	S. aureus S. aureus S. aureus Seratia sp.

Tabelul nr. 16. *Mecanismele rezistenței bacteriene la diferite antibiotice*

Au apărut beta–lactamaze cu spectru lărgit capabile să hidrolizeze multe beta–lactame (inclusiv cefalosporinele din generația a 3-a cum sunt ceftazidina, cefrtiaxona și cefotaxima). Aceste enzime au fost produse de către bacterii ca o consecință a unor mutații punctuale care au apărut la genele TEM–1 și SHV–1. Mutațiile au permis modificarea centrului activ al beta–lactamazelor și ca o consecință există capacitatea de a hidroliza un număr mai mare de beta–lactame. Unele exemple de mutații punctiforme care au dus la enzime capabile să distrugă un număr mare de antibiotice sunt prezentate în *tabelul nr. 17* (după Roy, 1997).

Gena bacteriană	Acidul aminat modificat	Modificarea produsă în activitatea față de antibiotice
Bla(TEM-3)	E104k+G238S	Rezistență bacteriană la ceftazidimă și la cefotaximă
Bla(TEM-12)	R164s	Rezistență la ceftazidimă
Bla(TEM-33)	M69I	Rezistență la inhibitorii de beta-lactamază
Bla(SHV-2)	G238s	Afectează structura centrului activ al beta-lactamazelor
Bla(OXY -1)	GATAGT	
TATAAGT	Rezistență la cefalosporine prin supraproducție de beta-lactamaze	
AacA4	L119s	Rezistență la gentamicină
Gyr B	S464t	Modificări ale ADN girazei prin care bacteria devine rezistentă la quinolone

Tabelul nr. 17. *Mutații punctuale care au condus la enzime implicate în rezistența bacteriană la antibiotice* (după Roy, 1997)

Mecanisme de pompă

În cadrul mecanismelor biochimice prin care se induce rezistența bacteriană la chimioterapie, un loc important îl ocupă și diferitele proteine membranare cu rol de pompă moleculară ce expulzează moleculele de chimioterapic din celula bacteriană. Roy, 1997, consideră că aceasta este principalul mecanism de rezistență dezvoltat față de tetracicline și a fost identificat atât la bacterii G+ cât și la bacterii G–. Există, însă, mecanism de pompă de eliminare din celulă și la chinolone și la unii stafilococi. Aceste pompe de eflux aparțin unei categorii mai largi de molecule, incluzând și unele molecule implicate în transportul glucidelor (Nikaido, 1994).

Evaluarea, în 1998, a frecvenței rezistenței bacteriene la antibiotice, la probe recoltate din 190 de servicii de chirurgie din Marea Britanie, a arătat că circa 21% dintre bacterii erau rezistente atât la amoxicilină, cât și la trimetoprim iar aceasta se corelează semnificativ statistic ($p<0,001$) cu utilizarea anterioară în diferite situații a celor două chimioterapice antibacteriene (Magee și colab., 1998). Îndeosebi prescrierea (adeseori abuzivă) în infecții respiratorii (bacteriene, dar și nebacteriene) a acestor două medicamente este considerată drept cauză a dezvoltării rezistenței bacteriene. Rezistența la ampicilină se întâlnește cu o frecvență și mai ridicată.

Rezistența bacteriană la antibiotice este un proces dinamic, permanent noi bacterii devenind rezistente la antibiotice la care cu câțiva ani în urmă erau sensibile. Dintre etapele remarcabile în apariția rezistenței bacteriene la antibiotice putem menționa:

– apariția de stafilococi rezistenți la meticilină;
– apariția de pneumococi rezistenți la penicilină;
– apariția de enterobacteriacee rezistente la vancomicină (VRE).

Între cauzele majore ale inducerii rezistenței bacteriene la antibiotice, pe primul loc se situează uzul, adesea necorespunzător, în practica terapeutică a acestor medicamente. O altă cauză tot mai des invocată este utilizarea în hrana animalelor de fermă, în unele țări, a aditivilor alimentari din grupa AGPs (Antimicrobial Growth Promoters). Aceasta a ajuns să fie o problemă importantă, larg dezbătută azi (în Comunitatea Europeană de exemplu). Marea majoritate a AGPs sunt activi asupra bacteriilor G+, dar nu și asupra celor G–. Faptul că animalele au primit ca pro-

motor de creștere (growth promotor) (mai ales în SUA și Europa Occidentală) avoparcina (un antibiotic glicopeptidic) este și el implicat în apariția rezistenței bacteriene la glicopeptide. Pentru reducerea acestui risc (și nu numai) în unele țări ca Suedia, utilizarea substanțelor antimicrobiene în hrana animalelor este interzisă. În 1998, în Olanda de exemplu, au fost utilizate în hrana animalelor 250–300 tone de antibiotice antibacteriene (FEFANA–Alpharma 1998). Primul astfel de antibiotic (utilizat în hrana puilor) a fost clortetraciclina (al cărui efect asupra creșterii puilor a fost observat accidental).

Amploarea rezistenței la **penicilina G** a *Streptococus pneumonie* a produs îngrijorare deoarece în 1999 circa 40% dintre dintre pneumococi erau rezistenți la penicilină. A apărut și rezistența meningococului la **penicilină G** (deși într-o proporție mai scăzută decât cea a pneumococului). De menționat că unele dintre meningitele bacteriene ca și dintre otite au drept poartă de intrare infecții ale sferei stomatologice.

S-a demonstrat că la persoanele cu o imunitate deficitară, la bătrâni și la copii în primii 3 ani de viață incidența infecțiilor cu germeni rezistenți este mai ridicată decât la restul populației. În diferite alte țări (ex. Spania, Ungaria, Africa de Sud) rezistența pneumococilor la **penicilină G** variază între 40–70% (Jacobs și Path 1999).

Analiza mecanismelor prin care se produce rezistența pneumococului la antibiotice este deosebit de interesantă. Este de remarcat că circa 30% dintre pneumococii din unele țări ca SUA sunt rezistenți și la macrolide iar în unele zone s-au remarcat sușe rezistente la cefuroximă și cefaclor.

În cazul rezistenței *S. pneumoniae* la beta–lactame alterarea PBP-urilor și scăderea afinității lor pentru antibioticele beta–lactamice și în primul rând pentru peniciline este principalul mecanism incriminat.

Pneumococul primește ADN care codează sinteza unor PBP-uri modificate de la alte bacterii și mai ales de la *Streptococi viridans* (mult mai rezistenți la peniciline și care colonizează frecvent nazo–faringele. Acest ADN este încorporat în genomul *S. pneumoniae* și se ajunge la sinteza unor PBP-uri cu o mică afinitate pentru beta–lactame. S-au identificat PBP-uri modificate, relativ specifice, rezistente la unul sau altul dintre antibioticele beta–lactamice. Astfel s-au găsit bacterii cu PBP2b (cu o rezistență mai mare la piperacilină) și bacterii cu PBP2a cu o rezistență ridicată la cefotaximă.

În cazul rezistenței *S. pneumonie* la tetracicline sau la macrolide s-au identificat genele acestei rezistențe în bacterii G– cum sunt *E. coli și Klebsiella spp.*, dar și în *Haemophilus spp.* În unele afecțiuni din teritorii vecine sferei stomatologice (cum sunt sinusurile) se găsește relativ frecvent *Haemophillus* și există posibilitatea transferului de gene de rezistență de la acesta la S. pneumoniae.

Spre deosebire de *S. pneumoniae*, în cazul altor bacterii (ex. stafilococii) principalul mecanism prin care se produce rezistența la antibioticele beta–lactamice este producerea de beta–lactamaze. Rezistența în cazul altor bacterii (ex. *Moraxella catarrhalis* și *Haemophillus influenzae*) implică și producere de beta–lactamaze. Una dintre cauzele pentru care frecvent în sfera stomatologică și în teritoriile învecinate apare rezistența bacteriană la antibiotice este faptul că pentru multe dintre acestea (inclusiv **penicilina G**) concentrațiile care pot fi atinse în os, în mușchi, în dinte etc sunt reduse.

În general, azi se consideră că dozele insuficiente sau particularitățile farmacocinetice nefavorabile, alegerea antibioticului de către medic fără cunoașterea acestor particularități sînt cauze importante ale dezvoltării rezistenței bacteriene la antibiotice. Terapia antibacteriană parenterală (care permite atingerea unor nivele serice și tisulare mai înalte) induce mai rar rezistența bacteriană comparativ cu terapia pe cale orală.

Unul dintre aspectele îngrijorătoare legate de rezistența bacteriană la chimioterapice ***este progresia rapidă a rezistenței enterococilor*** care au devenit și continuă să devină rezistenți la multe peniciline de semisinteză, cefamicine și monobactame. Autori cum ar fi Schaberg și colab.,1991, Jarvis și Marton 1992 arată că enterococii sunt între primii 5 germeni implicați în infecții nosocomiale. Rezistența la cefalosporinele din generația a III-a, aminopeniciline și alte beta–lactame, se face în primul rând prin intermediul producerii unor beta–lactamaze codate cromozomal (Sanders, 1992).

Odată cu introducerea în practică a cefalosporinelor de generația a III-a și a monobactamelor s-a constatat creșterea cantității de beta–lactamaze produse atât de *Enterobacter*, dar și de *Pseudomonas* (Ehrhardt și Sanders, 1993). În 1992, în SUA circa 60% din tulpinile de Enterobacter erau rezistente la ceftazidină, ceftriaxonă, mezlocilină, piperacilină etc.

Procentajul rezistenței *Enterobacter spp.* (din izolate de la infecții de spital) arată că în 1993 numai 7–14% mai erau (în Belgia și Olanda) sensibili la amoxiclav, circa 52% la piperacilină, dar erau în proporție de peste 90% sensibile la imipenemă (după Ehrhardt și Sanders, 1993). *Enterobacter* produce mai multe beta–lactamaze codate cromozomial. Principalul factor de rezistență la antibioticele beta–lactamice este o beta–lactamază din grupul T (Bush) cu o greutate moleculară de 39000 daltoni. Aceste bacterii mai produc și cefalosporinaze, dar la o concentrație mai mică.

Prima beta–lactamază menționată este codificată de o genă ampR, genă a cărei activitate este reglată de alte 4 gene. Între gena ampR și gena ampC există o regiune intercistronică de care se leagă o proteină reglatoare. Există și o genă ampD care are un rol de represor, identificată la unele enterobacteriacee ce nu produc b–lactamaze inductibile (Peter și colab., 1988). Încă 2 gene ampG și ampE sunt și ele implicate în producerea de beta–lactamaze de *Enterobacter*.

Ehrhard și Sanders 1993 arată că pe lângă b–lactamazele cromozomiale *Enterobacter spp.* produce și o gamă de b–lactamaze plasmidice (inclusiv ESBLs și SHV b–lactamaze) care sunt capabile să distrugă moleculele a multor cefalosporine și monobactamelor. **Imipenema** este mai rezistentă (dar nu în mod absolut la aceste enzime). Rezistența actuală a unor tulpini de *Enterobacter spp.* la carbapeneme (ex. imipenema) pare a fi dată în primul rând de modificarea de permeabilitate datorită modificărilor ce apar la nivelul porinelor prin care carbapenemele trec din spațiul pericelular în celulă. Proteinele ce formează porinele și care sunt codificate de genele ampC și ampF suferă modificări structurale ceea ce îngreunează penetrarea carbapenemelor în celula bacteriană. Principalul grup de chimioterapice antibacteriene pentru care nu există rezistență semnificativă la *Enterobacter spp.* este cel al **cefalosporinelor de generația a IV-a** .

Rezistența unor germeni ca *Pseudomonas cepacia* (implicat în infecții nosocomiale mai ales la bolnavii cu fibroză chistică) la chimioterapice larg folosite cum sunt **ciprofloxacina sau trimetoprimul** se bazează pe scăderea permeabilității membranei externe la chimioterapic. A fost identificată (Burns și colab., 1996) gena care codifică producerea unor proteiene modificate în membrana externă. A fost identificată codarea genetică a unei pompe de eflux a antibioticelor din această bacterie implicată în rezistența la mai multe antibiotice. Analiza rezistenței *streptococului viridans* la antibiotice în SUA arată că 13,9% dintre tulpini aveau o rezistență crescută la penicilina G (MIC, 4 mg/ ml) iar alte 42,9% din tulpini aveau o rezistență intermediară la penicilina G. Rezistența la amoxicilină era numai cu puțin mai mică decât cea la penicilină. Rezistența la cefalosporine mai vechi, cum este **cefalexina,** era practic completă (peste 96%) iar la **ceftriaxonă** erau rezistente mult mai puține tulpini (17%). La **tetraciclină** erau rezistente 20–38% din tulpini în 1995–1996 (Doern și colab, 1996). Acest fapt pe de o parte reduce până la scoaterea din uz în aceste cazuri a antibioticelor mai vechi (**penicilina G, cefalexina**) și pun problema utilizării informate a mai noilor chimioterapice antibacteriene.

Rezistenta bacteriană la aminoglicozide

Există 3 mecanisme moleculare ale rezistenței bacteriene la aminoglicozide:

a) Alterarea regiunii din ribozomul bacterian la nivelul căreia acționează aminoglicozidele;

b) scăderea captării și acumulării de aminoglicozid în corpul bacterian;

c) creșterea sintezei unor enzime bacteriene care inactivează aminoglicozidul.

Reducerea captării aminoglicozidelor se produce mai ales ca rezultat al impermeabilizării membranei externe a bacililor gram–negativi la trecerea moleculelor de antibiotic.

Xiong și colab. 1997, Karlowsk și colab.,1997 au arătat că apar modificări în activitatea genelor ce reglează sinteza de proteine membranare ceea ce duce la diminuarea penetrării aminoglicozidului în celula bacteriană. De asemena și unele enzime pe calea respirației anaerobe bacteriene suferă modificări. Al doilea mecanism prin care apare diminuarea concentrației intracelulare bacteriene este acțiunea unor pompe de eflux evidențiate la *E. coli* pentru unele aminoglicozide cum sunt **kanamicina** și **neomicina** (Hayashi și colab., 1997).

Producerea de enzime bacteriene modificate capabile să altereze molecula de aminoglicozid a fost arătată la mai multe specii bacteriene. Enzimele implicate în acest proces sunt:

– N–acetiltransferaze bacteriene (AAc)

– O–nucleotidiltransferaze (APH)

– O–fosfotransferaze (APH)

Acestea sunt în general enzime codate plasmidic. Materialul genetic ce codează producerea acestor enzime se transmite cu ușurință de la o bacterie la alta. Există și o 6–N–acetiltransferază cromozomială în *Enterococcus faecium* și aceasta este sintetizată în exces prin expunerea la aminoglicozide (Wright și Ladek, 1997).

În 1998–1999 o analiză făcută pe 1234 de izolate de germeni G– arată că 43% erau sensibili la ampicilină, 61% al cefuroximă, 77% la gentamicină și 98% la imipenemă (Leibovici și colab., 1999). Este important să cunoaștem situațiile în care bacteriile și-au păstrat sensibilitatea la antibioticele mai vechi. O zi de tratament cu ampicilină în SUA costă 12 $ iar o zi de tratament cu imipenemă 110 $.

Fața de imipenemă există un număr mic de tulpini rezistente de *Enterobacter spp.* Utilizarea judicioasă a valorosului arsenal terapeutic antibacterian se impune cu atât mai mult cu cât costul acestor noi antibiotice este tot mai ridicat.

Minimizarea selecției de tulpini bacteriene rezistente la chimioterapice trebuie să devină o preocupare a fiecărui medic, iar calea cea mai ușoară în această direcție este justa alegere a chimioterapicului și folosirea dozei adecvate precum și o durată nu prea scurtă a tratamentului. Practica stomatologică utilizează multe medicamente antibacteriene.

În 1999 se aprecia că în Marea Britanie 7–8% din totalul terapiei antibacteriene a fost prescris de medicii stomatologi. FDI Comission stabilește în 1999 o serie de indicații și orientări ce trebuie urmate de medicul stomatolog pentru prescrierea rațională a chimioterapiei antimicrobiene. Aceste indicații pleacă de la afirmarea de către FDI a rolului cert al medicului practician în prevenirea sau reducerea apariției rezistenței microbiene la antibiotice. Redăm aceste indicații ale forului internațional:

1) Toți practicienii profesioniști trebuie să recunoască că rezistența microbiană la antibiotice este o problemă majoră, de proporții globale și fiecare trebuie să joace un rol în reducerea acestuia.

2) Ori de câte ori este posibil este bine de testat sensibilitatea bacteriană la antibiotice.

3) Trebuie elaborate și puse în practică recomandări consensuale la nivel local și internațional pentru terapia infecțiilor din sfera orală.

4) Se impune creșterea timpului acordat instruirii studenților în stomatologie pentru prescrierea corectă a medicației antibacteriene și reducerea rezistenței bacteriene la antibiotice.

5) Trebuie sprijinită apariția unei atitudini publice contra inducerii rezistenței microbiene.

6) Organismele naționale și internaționale (asemenea FDA) trebuie să aibă un interes activ față de creșterea rezistenței bacteriene la medicament, considerând-o o IMPORTANTĂ PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ.

7) Datele privind modul în care stomatologii prescriu medicamentele antibacteriene trebuie organizate și prezentate de o manieră standard.

8) FDI trebuie să acționeze în această direcție împreună cu Dental Association și cu organismele corespunzătoare din fiecare țară.

9) Progresul în domeniul recomandărilor vizând terapia antibacteriană trebuie periodic revizuite.

În ceea ce privește corecta utilizare a chimioterapicelor antibacteriene în profilaxie, FDA face următoarele aprecieri (FDA Comission, 1999):

A) **Profilaxia antimicrobiană** se definește ca utilizarea medicamentelor antibacteriene pentru prevenirea colonizării sau multiplicării microorganismelor (bacteriilor) într-o gazdă susceptibilă.

B) **Profilaxia irațională** induce un fals sentiment de securitate și crește costul tratamentului și contribuie la apariția florei microbiene rezistente.

C) **Scopurile profilaxiei antibacteriene sunt**:

1) Eradicarea colonizării gazdei de către agenți bacterieni virulenți.

2) Prevenirea implantării sau creșterii bacteriilor patogene până la atingerea unei mase critice suficiente pentru a produce infecția (ex. profilaxia endocarditei bacteriene înainte de intervenția chirurugicală).

3) Prevenirea apariției unor infecții latente (mai ales în condiții de apărare imunitară deficitară).

Moellering 1998 analizând cele mai importante probleme legate de rezistența microbiană la antibiotice, apărute în ultimii ani, enumeră următoarele:

– apariția de beta–lactamaze cu spectru extins care inactivează cefalosporinele;

– apariția de noi beta–lactamaze rezistente la acțiunea inhibitorilor de beta–lactamaze

– apariția de bacterii hiperproducătoare de beta–lactamaze;

– apariția de noi beta–lactamaze (inclusiv zinc metaloenzime) capabile să inactiveze carbapenemele;

– apariția de elemente mobile care codează producerea de precursori modificați ai peretelui bacterian cu o afinitate mică pentru vancomicină, teicoplanină;

– apariția de ADN giraze modificate cu afinitate mică pentru inhibitori.

Analiza principalelor căi de progres în farmacoterapie a dus la identificarea următoarelor resurse care ne fac să fim moderat optimiști în lupta cu rezistența bacteriană la antibiotice dar în același timp să vedem mai bine dimensiunile și gravitatea fenomenului. Aceste direcții sunt:

1) Utilizarea corectă a antibioticelor existente pe piață.

Aici se include și reducerea utilizării și eliberării de antibiotice bacteriene fără prescripție medicală. Antibioticele trebuie administrate în dozele necesare unei bune acțiuni antibacteriene. Subdozarea antibioticelor este o cale sigură pentru a se obține rezistența bacteriană la antibiotice.

2) Folosirea corespunzătoare a asociatiilor de antibiotice.

Mulți autori (Nicols și Maki 1985, Moellering, 1995) arată că utilizarea corectă a **asociațiilor antibacteriene** este o cale de reducere a rezistenței bacteriene la antibiotice. Faptul a fost de mult observat dar devine tot mai actual. Rotarea antibioticelor utilizate în mod uzual (mai ales

în spitale și unități de terapie intensivă) este considerată o altă cale de prevenire a apariției și diseminării rezistenței bacteriene la chimioterapice.

3) Dezvoltarea sintezei si punerea pe piată de noi antibiotice

a) prin extinderea grupelor deja cunoscute și folosite

– sinteza de noi peniciline de semisinteză și cefalosporine;

– sinteza gliciciclinelor plecându-se de la tetracicline.

b) prin identificarea sau sinteza de noi molecule cu mecanism parțial sau total diferite de acțiune și cu proprietăți ce le fac mai rezistente la mecanismele de rezistență bacteriană, cum sunt de exemplu (după Moellering 1998) noi compuși care nu sunt chinolone și care pot inhibă atât ADN giraza cât și topoizomeraza IV

– noi molecule non–rifampicinice inhibitoare ale amino–acil–tARN sintazei (ex. mupiricina)

– dezvoltarea mecanismelor de eflux (pompe) pentru scoaterea antibioticelor din celula bacteriană

– identificarea unor agenți activi la nivelul membranei celulare cum ar fi:

  – bactericidal permeability increasing peptide (BPI)

  – cecropină

  – ambicină

  – lantocină etc.

Aceste molecule se estimează că au un potențial terapeutic antibacterian favorizat de faptul că nu produc modificarea la nivelul membranei celulei mamiferelor (Moellering 1995). Identificarea unor gene care joacă un rol important în viața bacteriei, precum și ale produșilor sintetizați de bacterie ca urmare a informației genetice stocate în aceste gene (de exemplu, molecule de adezine prin care bacteria aderă la țesuturile umane), a deschis o nouă cale prin care se va ajunge la o chimioterapie antibacteriană eficientă, și anume, sinteza de inhibitori ai acestei gene (ex.: gena bacteriană rpoS) (Smith 1995, Mohan și colab., 1993).

În această direcție a inactivării unor gene, introducerea în terapie a nucleotidelor antisens care pot inactiva unele segmente de ADN esențiale pentru viața bacteriei este o cale (care are principal obstacol actual dificultatea de vectorizare și transport a oligonucleotidului până la nivelul ADN-ului bacterian).

BIBLIOGRAFIE

ARTHUR M., COURVAIN P. – Genetics and mecanisms of glycopeptide resistence to enterococci, Antimicrob. Agents. Chemotherapy, 1993, vol. 37, 1563–1571

DAVIES J., WRIGHT G.D. – Bacterial resistence to aminoglicoside antibiotics, Trends Microbiol. 1997, 5, 234–240

EHRHARDT AA.F., SANDERS C.S. – Betalactam resistance among Enterobacter species, J. Antimicrob. Chemotherap. 1993, 32, suppl. B, 1–11

GREENSTEIN G., POLSON A. – The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review, J. Periodontol. 1998, 69, 507–520

HAYASHI S.F., NORCIA L.J., SEIBEL S.B., Silvia A.M. – Structure activity relationships of hygromicin A and its analogues: protein syntesis inhibition activity in a cell free system, J. Antibiot. 1997, 50, 514–521

JARVIS W.R., MARTONE W.J – Preponderent pathogens in hospital infections, J. Antimicrob. Chemother, 1992, 29, suppl. A., 19–24

KARLOWSKY J.A., HOBAN D.J., ZELENITSKY S.A., ZHANEL G.G. – Altered den A and anr gene expression in aminoglycoside adaptative resistence in Pseudomonas aeruginosa, J. Antimicrob. Chemother. 1997, 40, 371–376

MAHAN M.J., SLAUCH J.M., MEKALANOS J.J – Selection of bacterial virulence genes that are specifically induced in host tissue, Science 1993, 259, 686–689
MINGEOT – LECLERCK, GLUCZYNSKI Y., TULKENS P.M. – Aminoglicosides: Activity and resistance , Antimicrob. Agents. Chemother, 1999, 43, 727–737
MOELLERING R.C – Antibiotic resistance: lessons for the future, Clin. Infect.Dis. , 1998, 27, suppl.1, 135–140
MOELLERING R.C., Jr. – Past, present and future of antimicrob. Agents, Am.J. Med. 1995, 99, suppl1, 11S–18S
NICHOLS L., MAKI D.G. – The emergence of resistance to beta–lactam antibiotics during treatment of Pseudomonas aeruginosa, lowwer respiratory tract infections: is combination therapy the solutions , Chemotherapy, 1985, 4, 102–109
NIKAIDO H. – Prevention of drug acces to bacterial targets: permeability barriers and active efflux, Science 1994, 264, 384–388
PARENT R., ROY P.H., – The chloramfenicol acetyltransferase gene of Tn 2424: a new breed of cat, J. Bacteriol. 1992, 174, 2891–2897
PETER K., KOFFMANN G., WIEDEMANN B. – Impact of the ampD gene and its product on betalactamase production in Enterobacteria cloacae, Rev. Infect. Dis. 1981, 10, 800–805
ROY P.H. – Disemination de la resistance aux antibiotiques: le genie genetique a l'oeuvre chez les bacteries, Medicine/Sciences 1997, 13, 927–933
SANDERS C.C. – Betalactamases of gram–negative bacteria: New challenges for new drugs, Clin. Infect. Dis. 1992, 14, 1089–1099
SCHABERG D.R., Culver D.H., Gaynes R.P. _ Major trend in the microbial etiology of nosocomial infections, Am. J. Med. 1991, 91, suppl. 3B, 72S–75S
SMITH A.N. – Stationary induction of Escherichia Coli – new targets for antimicrobial therapy, J. Antimicrob. Chemother. 1995, 37, 351–361
TENNOGKERT J., MATZURA H. – Nucleotide sequence analysis of chloramfenicol–resistence determinant from Agrobacter tumefaciens and identification of its gene product, Gene 1991, 98, 113–116
WRIGHT G.D., LADAK P. – Overexpression and characterization of the chromosomal aminoglycoside 6–N–acetyltransferase gene from Enterococcus faecium, Antimicrob. Agents. Chemother. 1997, 41, 956–960
YIONG Y.Q., CAILLON J., KERGUERIS M.F., DRUGEON H., BARON D., POTEL G., BAYER A.S. – Adaptative resistance of Pseudomonas aeruginosa induced by aminoglicosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model, Antimicrob. Agents., Chemother, 1997, 41, 823–826

4. INTERACŢIUNI FARMACOLOGICE ŞI ASOCIAŢII MEDICAMENTOASE

Şi în cazul interacţiunilor chimioterapicelor bacteriene, antifungice şi antivirale, interacţiunile dintre medicamente se clasifică astfel:

a) Interacţiuni în afara organismului uman (în seringă sau în flaconul de perfuzie).

b) Intercaţiuni în interiorul organismului.

I. Farmacocinetice – în care este modificat absorbţia, transportul, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea medicamentelor.

II. Farmacodinamice – în care este influenţat mecanismul de acţiune al medicamentelor.

Vom prezenta cele mai importante interacţiuni ale chimioterapiei antibacteriene, antifungice şi antivirale, menţionând că în ultimele decenii, odată cu creşterea considerabilă a numărului de medicamente, a crescut şi numărul asociaţiilor medicamentoase. Interacţiunile medicamentoase pot apărea atât între două chimioterapice, cât şi cu medicamente din diferite alte grupe. Asociaţiile medicamentoase sunt frecvent întâlnite şi uneori sunt inevitabile dar trebuie făcute pe cât posibil în baza cunoaşterii interacţiunilor şi trebuie categoric evitată asocierea inutilă de medicamente.

Datorită existenţei unor asociaţii de boli diferite foarte diverse la un singur pacient – şi datorită existenţei în circulaţie a mai multor mii de medicamente – este practic imposibil de cercetat şi cunoscut toate interacţiunile între ele.

Dintre interacţiunile în afara organismului (în seringă sau în flaconul de perfuzie) menţionăm:

– nu se vor asocia kanamicina sau penicilina G cu hidrocortizonul acetat sau hemisuccinat deoarece se produce inactivarea antibioticului.

Unele dintre interacţiunile medicamentoase din intestin sunt prezentate în *Tabelul nr. 18* (după Roger şi colab., 1981)

Medicamentele care interacţionează	Rezultatul interacţiunii
Tetraciclina + probantelina	Scade absorbţia intestinală a tetraciclinei
Tetraciclina + Ca^{2+}	
Mg^{2+}	
Fe^{2+}	Reducere mutuală a absorbţiei intestinale
Penicilina V + PAS	Scăderea absorbţiei
Penicilina + neomicina	–"– –"–
Griseofulvina + fenobarbital	Scăderea absorbţiei şi nivel plasmatic scăzut al griseofulvinei

Dintre interacțiunile la nivelul transportului în sânge este de menționat efectul sulfamidelor de a dizlocui metotrexatul, bilirubina, tiopentalul legat de proteinele plasmatice mărind astfel fracția liberă a acestor medicamente. Cum fracția liberă dă și principalele efecte farmacodinamice, se obțin efecte similare cu cele ale supradozării medicamentelor respective (de exemplu agranulocitoză la pacienții care primesc metotrexat).

La nivelul metabolizării se cunoaște bine efectul barbituricelor și al carbamazepinei, care prin inducție enzimatică hepatică măresc viteza de metabolizare a medicamentelor (ce se metabolizează în proporție semnificativă în ficat). Astfel, asocierea tetraciclinelor cu barbiturice duce la reducerea considerabilă a nivelului plasmatic al acestora. Între interacțiunile la nivelul eliminării renale este de amintit faptul că probenicidul inhibă secreția tubulară a penicilinelor – crește astfel concentrația acestora în plasmă –, și faptul că sulfamidele inhibă eliminarea la nivel tubular renal a metotrexatului (antineoplazic) și cresc concentrațiile plasmatice ale acestuia ceea ce are drept urmare creșterea efectului lui medulosupresor.

Alimentele reduc absorbția digestivă a următoarelor chimioterapice antibacteriene (care prin urmare trebuie administrate pe stomacul gol):

– rifampicină;
– cefalexină;
– unele peniciline de semisinteză;
– tetraciclina (absorbția doxiciclinei este puțin influențată);
– cefalexina;
– izoniazida.

Alimentele cresc absorbția digestivă a nitrofurantoinei.

Unul dintre fenomenele de care trebuie să se țină seama, în cazul chimioterapiei antibacteriene, antifungice și antivirale, este posibilitatea ca medicamentele să influențeze culoarea sau alte calități organoleptice ale umorilor sau secrețiilor organismului sau să influențeze unele teste de laborator.

De asemenea, aspectul unor mucoase (inclusiv cea bucală) se modifică uneori.

Cel mai frecvent este observată modificarea de culoare a urinii. Dintre modificările de culoare urinare date de acest grup de medicamente, menționăm:

Medicamentul	**Culoarea urinii**
Metronidazol	Brun închis
Nitrofurantoina	Galben sau brun
Sulfamidele	Galben–brun
Rifampicina	Roșu portocaliu
Furazolidon	Galben–brun

Dintre **testele de laborator** care sunt modificate de chimioterapicele antibacteriene menționăm următoarele:

– sulfamidele – cresc urobilinogenul urinar;
– sulfamidele și tetraciclina – pot indica false teste pozitive de prezență a porfirinelor în urină;
– nitrofurantoina crește nivelul urinar al creatininei.

Reacții fals pozitive de prezență a proteinelor în urină sunt date de:

– sulfametoxazol
– cefalotină
– sulfizoxazol
– penicilină G (în doze mari)

Toate aceste reacții fals pozitive se datorează interferenței dintre antibiotice și metoda de laborator folosită.

Reacții false de glicozurie se întâlnesc la:

– nitrofurantoină

– cefalotină

– streptomicină

– sulfamide

Mecanismele prin care medicamentele chimioterapice pot influența testele de laborator se pot împărți în 2 grupe:

a) Directe

Molecula de medicament sau un metabolit al acestuia modifică un parametru fizic sau chimic ce influențează determinarea de laborator (de exemplu modifică culoarea, capacitatea de absorbție a unor radiații, etc.) sau prin reacții între medicament și reactivii utilizați în analiza de laborator.

b) Indirecte

Prin influențarea funcționării unor celule și țesuturi și prin modificarea activității unor parametri de reglare neurohormonală din organism.

În ceea ce privește interacțiunile de tip farmacodinamic ele se împart în:

a) Interacțiuni sinergice (sinergisme)

b) Interacțiuni antagonice (antagonisme medicamentoase)

În cazul sinergismului dintre două sau mai multe medicamente deosebim două situații:

– sumarea efectelor farmacodinamice

– potențarea efectelor farmacodinamice

Vom prezenta în continuare o serie de asociații utile prin efectul lor sinergic.

ASOCIAȚII MEDICAMENTOASE

Una dintre asociațiile sinergice tot mai recomandată și considerată foarte eficientă terapeutic este asociația dintre antibioticele beta–lactamice și glicopeptide împotriva enterococilor (bacterii tot mai mult implicate în infecții grave cum ar fi endocardite, septicemii, infecții intraoperatorii etc.) (Ravizzola și colab., 1997).

În cazurile infecțiilor cu *E. faecium* și *E. faecalis* rezistenți la vancomicină și teicoplanină asocierea dintre glicopeptide și unele beta–lactame este și mai utilă.

S-a constatat o activitate crescută a unor antibiotice beta–lactamice (mai ales ureido–peniciline de semisinteză) asupra enterococilor van A sau van B rezistenți. Sensibilitatea mai mare la beta–lactame ar proveneni din faptul că rolul PBP1, PBP2 și PBP3 (cu o mare afinitate pentru peniciline) ar crește în sinteza peretelui bacterian în condițiile în care bacteriile van A sau van B rezistente au un precursor care conține un reziduu C–terminal D–lactat nu poate fi legat (cross–linked) de către PBP5.

Variațiile MIC (concentrației minime inhibitoare) în cazul asociatiei dintre unele antibiotice beta–lactamice și glicopeptidele la *E. faecalis* sunt arătate în *Tabelul nr. 19* (după Ravizzola și colab., 1997, modificat).

Antibioticul	MIC (mg/l)	E.faecalis 82B Teicoplanina	Vancomicina
Ampicilina	2	1+1	1+1
Piperacilina	8	2+2	2+2
Cefalexina	256	32+2	64+64
Cefotaxima	512	1+1	2+2
Ceftriaxona	512	2+2	4+4
Ceftazidima	512	8+8	16+2
Cefo	>1024	32+16	128+128

Tabelul nr. 19. *Variații ale MIC în cazul asocierii dintre antibioticele beta-lactamice și glicopeptide*

Diametrul zonei de inhibiție a creșterii microbiene *in vitro* pentru asociațiile dintre antibioticele beta–lactamice și teicoplanină sunt arătate în *Tabelul nr. 20* (după Ravizolla și colab., 1997).

Antibiotice beta-lactamice	Cantitatea de antibiotic (mg/ ml)	Control glicopeptid	Diametrul zonei de inhibiție (mm) Teicoplanină (mg/l) 0,03	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	Vancomicină (mg/l) 2	8	16	64	128
Mezlocilina	75	0	12	15	17	18	20	22	20	20	20	18	0	13	14	15	20
Piperacilină	100	0	0	12	15	18	19	19	20	20	17	14	0	0	0	11	14
Ampicilină	10	0	0	0	0	14	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amoxicilină	25	0	0	0	12	12	16	19	19	14	0	0	0	0	0	0	0
Cefalexină	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefuroximă	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefoxitina	30	0	0	0	0	0	13	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftriaxonă	30	0	0	0	0	0	14	18	14	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefoperazină	30	0	0	0	0	0	13	15	16	0	0	0	0	0	0	0	0
Imipenema	10	0	0	0	0	0	20	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenen	10	0	0	0	0	0	17	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelul nr. 20. Influența asocierii teicoplaninei cu vancomicina și cu antibiotice beta–lactamice asupra diametrului zonei de inhibiție a creșterii *E. faecalis 8072* (după Ravizzola și colab., 1997).

O asociație recomandată de chimioterapice antibacteriene este aceea dintre cefalosporine și aminoglicozide. Asociația a fost validată de practica terapeutică și se susține teoretic prin aceea că mecanismele de acțiune la nivel molecular a celor două grupe de chimioterapice antibacteriene sunt diferite vizând locuri diferite din celula bacteriană și etape diferite ale metabolismului ei. În plus, s-a demonstrat că unele cefalosporine (ex., **ceftriaxona**) au efect protector față de nefrotoxicitatea aminoglicozidelor (care se elimină în principal pe cale renală).

Aminoglicozidele sunt eliminate în urina primară prin filtrare glomerulară și sunt parțial reabsorbite la nivel tisular proximal. Reabsorbția se face prin vezicule de pinocitoză care apoi fuzionează cu lizozomii din celulele tubulare (Giurgea – Marion și colab., 1986). Consecutiv acestui fapt aminoglicozidele reabsorbite se acumulează la nivelul lizozomilor din tubii proximali renali. Aceasta acumulare conduce la apariția unei lipidoze lizozomale deoarece în concentrație crescută aminoglicozidele inhibă fosfolipaza A1, fosfolipaza C și sfigmomielinaza de la acest

nivel. Prin inhibarea acestor enzime implicate în scindarea unor lipide se ajunge la acumularea de fosfolipide la nivelul lizozomilor celulelor tubulare proximale. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoza) duce la necroza celulelor tubulare proximale (Laurent și colab., 1982, Giuliano și colab., 1984).

Există însă și o toxicitate a aminoglicozidelor la nivel glomerular. Aminoglicozidele interacționează (sarcinile cationice din molecula lor) cu situsurile anionice membranare din membranele celulelor endoteliale ale capilarelor glomerulare.

Principalele manifestări metabolice și funcționale asociate cu nefrotoxicitatea aminoglicozidelor (după Kacew și Bergeron, 1990) sunt următoarele:

– reducerea filtrării glomerulare;
– reducerea reabsorbției tubulare proximale;
– poliurie prin creșterea rezistenței tubulare la acțiunea hormonului antidiuretic;
– creșterea excreției urinare de proteine;
– fosfolipidoza renală asociată cu creșterea eliminării urinare de fosfolipide;
– reducerea activității unor pompe membranare ce implică în activitatea lor ATP–aza $Na^{+}K^{+}$.

Manifestările nefrotoxice sunt dependente de cantitatea de aminoglicozide din mușchi (Hohendorf și Williams, 1986).

O serie de substanțe asociate cu aminoglicozidele cresc nefrotoxicitatea acestora, pe când altele o reduc (*Tabelul nr. 21*, după Kacew și Bergeron, 1990).

Medicamentul	Directia în care este influentată nefrotoxicitatea
Cisplatinium	↑
Hidrocortizonul	↑
Nitrendipina	↑
Doxorubicina	↑
Vancomicina	↑
Diltiazem	↑
Piperacilina	↓
Latamoxef	↓
Ticarcilina	↓
Ceftriaxona	↓

Tabelul nr. 21. *Influența umor medicamente asupra nefrotoxicității aminoglicozidelor* (după Kacew și Bergeron, 1990, modificat)

Este important din perspectiva tratamentului infecției bacteriene că unele cefalosporine și unele peniciline de semisinteză reduc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor.

Beauchamp și colab. 1994 au arătat că ceftriaxona reduce nefrotoxicitatea gentamicinei și tobramicinei. Influența ceftriaxonei este complexă. Ea scade concentrația tobramicinei în cortexul renal crește activitatea sfigmomielinazei și reduce necroza celulară renală (*Tabelul nr. 22*, după Beauchamp și colab., 1994).

Tratamentul aplicat	Scor lezional						Total +/- SD
	ICN	LL	AT	TD	MM	IC	
Ser fiziologic	0,5	0	0	0	0	1,63	2,13+/-0,52
Tobramicina							
40 mg/kg	2,10	4,54	0,64	0	2,18	2,16	11,61+/-3,8
60mg/kg	1	4,58	3,50	0,67	1,58	2,67	14,0+/-2,5
Ceftriaxona							
100mg/kg la 12 ore	0,55	0	1	0	0	2,83	4,37+/-1,24
Ceftriaxona+ Tobramicina 40mg/kg	0,75	1,13	2	0	0,12	2,64	6,66+/-1,9
60mg/kg	1	3,91	1,36	0	0,64	2,36	9,27+/-2,45

ICN – necroză celulară izolată; LL – celule proximale izolate cu lizozomi lărgiți; MM – material metacromatic în lumenul tubular; AT – tubi proximali anormali; TD – descuamare tubulară; IC – celule interstițiale

Tabelul nr. 22. *Nefrotoxicitatea tobramicinei administrată experimental, singură sau asociată cu ceftriaxona la șobolan timp de 10 zile* (după Beauchamp și colab., 1994).

De asemenea, proliferarea celulară postnecroză este redusă.

Efectul protector al ceftriaxonei este mai evident dacă tratamentul este mai îndelungat. Această reducere a nefrotoxicității aminoglicozidelor are loc în condițiile în care ceftriaxona nu are ea însăși un efect nefrotoxic (la dozele uzuale în practica terapeutică). Și pentru cefalotină s-a observat un efect protector față de nefrotoxicitatea gentamicinei. Latamoxeful reduce și el nefrotoxicitatea tobramicinei și Kojima și colab., 1989 au arătat că această protecție se face prin inhibarea legării tobramicinei la nivelul marginii în perie a celulelor tubilor renali.

A doua mare grupă de chimioterapice antibacteriene care reduc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor este grupa penicilinelor de semisinteză. S-a dovedit că ticarcilina ca și piperacilina reduc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor (Houghton și Bennett 1985, Hayashi și colab., 1998).

Din contră, glicopeptidele cresc moderat nefrotoxicitatea aminoglicozidelor (Wood și colab., 1986).

BIBLIOGRAFIE

BEAUCHAMP D., THERIAULT G., GRENIER L., GOURDE P., PERRON S., BERGERON Y., FONTAINE L., BERGERON M.G. – Ceftriaxone protect against Tobramycin nephrotoxicity, Antimicrob. Agents. Chemotherap. 1994, 38, 750–756

GIULIANO R.A., PAULUS G.J., VERPOOTEN G.A., PATTJIN V.M., POLLET D.E., NOUWEN E.J., LAURENT G., CARLIER M.B., MALDAGU P., TULKENS P.M., DE BROF M.E. – Recovery of cortical fosfolipidosis and necrosis after acute gentamicin loading in rats, Kidney Int. 1984, 26, 54–63

GIURGEA–MARION L., TOUBEAU G., LAURENT G., HEUSON–STIENNON J.A., TULKENS P.M. – Impairement of lysosome–pinocitic reside fusion in rat kidney proximal tubules after treatment with gentamicin at low doses. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1986, 86, 271–285

GUTMANN L., AL–OBEID S., BILLOT–KLEIN D., GUERRIER M.L., COLLATZ E. – Synergy and resistaance to synergy between beta–lactam antibiotics and glycopeptides against glycopeptide–resistent strains of Enterococcus faecium, Antimicrob. Agents. Chemotherap. 1994, 38, 824–829

HAYASHI T., WATANABE Y., KUMANO K., KITAYAMA R., YASUDA T., SAIKAWA I., KATAHIRA J., KUMADA T., SHIMIZU K. – Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of gentamicin in animals, Antimicrob. Agents. Chemother, 1989, 32, 912–918

HOHENDORF G.H., WILLIAMS P.D. – Aminoglicoside nephrotoxicity, Toxiclo. Pathol. 1986, 14, 66–72

HOUGHTON D.C., BENNETT W.M. – Attenuation of experimental tobramycin nephrotoxicity by ticarcillin, Antimicrob. Agents. Chemother. 1985, 27, 879–902

KACEW S., BERGERON M.G. – Pathogenic factors in aminoglycoside–induced nephrotoxicity, Toxiclo. Lett. 1990, 51, 241–259

KOJIMA R., ITO M., SUZUKI Y. – Studies on the nephrotoxicity of aminoglicozide antibiotics and protection from these effects. Protective effect of latamoxef against tobramycin to brush border membranes isolated from rat kidney cortex, Jpn. J. Pharmacol. 1989, 51, 465–473

LAURENT G., CALIER M.B., ROLLMAN B., VAN HOOF F., TULKENS P.M. – Mechanism of aminoglycoside–induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin, Biochem. Pharmacol. 1982, 31, 3861–3870

RAVIZZOLA G., CABIBBO E., PERONI L., LONGO M., POLLARA P.C., CORULLI M., PIZZI R., DIMA F., FALLACARA C., TURANO A. – In vitro study of the synergy between beta–lactam antibiotics and glycopeptides against enterococi, J. Antimicrob. Chemotherap. 1997, 39, 461–470

ROGER H.J., SPECTOR R.G., TROUNCE J.R. – A textbook of clinical Pharmacology. Hodder and Stroughton Co. London, Sydney, Auckland, Toronto 1981 p.673–674

WALLACH J. – Interpretation of Diagnostic Tests. Fourth Edition. Little Brown and Co. (Boston Toronto) 1986

WOOD C.A., KOHLHEPP S.J., KOHNEN P.W., HOUGHTON D.C., GILBERT D.N – Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity, Antimicrob. Agents. Chemother. 1986, 30, 21–24

ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE

Antisepticele și dezinfectantele sunt primele substanțe care au fost utilizate în farmacoterapia antibacteriană, antifungică și antivirală.

Ele nu sunt chimioterapice.

Spre deosebire de chimioterapicele care au un mecanism specific de acțiune asupra celulei procariote (bacteriene, fungice, etc.), care diferențiază net acțiunea lor la nivelul celulei microorganismului de acțiunea asupra celulei macroorganismului uman. Antisepticele și dezinfectantele acționează nediferențiat prin același mecanism, atât asupra macroorganismului, cât și asupra microorganismelor.

Se numește dezinfectant o substanță capabilă să omoare microorganismele de pe suprafețele inanimate și se numește antiseptic o substanță care (având o toxicitate mai mică) poate omorî microorganismele de pe tegumente și unele mucoase. Vom prezenta antisepticele și dezinfectantele, cu 3 mențiuni:

a) Descoperirea chimioterapicelor nu a scos din arsenalul terapeutic antisepticele și dezinfectantele

b) Cele mai utilizate antiseptice în practica stomatologică sunt clorhexidina și iodopovidona, dar nici altele nu sunt excluse

c) Fluorul, halogen cu o puternică acțiune antibacteriană, este utilizat în stomatologie mai ales drept anticarigen, pentru fluorizarea emailului dentar.

PRINCIPALELE GRUPE DE ANTISEPTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

Alcooli si fenoli

Se utilizează practic ca antiseptice și dezinfectante etanolul și alcoolul izopropilic, care sunt activi antibacterieni, antifungici și care inactivează și virusurile lipofile. Nu se pot aplica pe răni sau arsuri. Dezinfectarea cu etanol a unui instrument exclude utilizarea sa în contact, cu medicamentele polipeptidice (ex. insulina), care sunt inactivate.

Nu sunt spirulicizi.

Halogeni

Fluorul se utilizează ca dezinfectant al apei. Este foarte activ în reacțiile cu substanțele organice și are o puternică acțiune anticarigenă.

Clorul se utilizează ca atare în dezinfecția apei potabile și sub formă de compuși cu acțiune antiseptică și dezinfectantă dintre care cei mai importanți sunt:

- cloramina
- hipocloritul
- clorhexidina

În ceea ce privește utilizarea în stomatologie, reține atenția creșterea indicațiilor de terapie locală cu clorhexidină în parodontite. Clorhexidina este un biguanid cationic cu o slabă solubilitate în apă. Pentru a-i mări hidrosolubilitatea se utilizează clorhexidin–digluconat. Este activă față de formele vegetative ale bacteriilor și față de unii spori bacterieni. Efectul bactericid este echivalent cu cel al etanolului (Chambus și Hadley, 1998). Se utilizează în concentrații de 2–4%. Nu irită pielea și este puțin agresiv față de mucoase.

Hipocloritul de sodiu, soluție 5,25% se folosește ca dezinfectant. Este bactericid (inclusiv față de *M. tuberculosis*). Nu se asociază cu formaldehida deoarece apare un produs carcinogen (bis–clormetilen). Se indică dezinfecția cu hipoclorit a instrumentarului care a venit în contact cu pacienții sau produse de la pacienți infectați HIV. Cloramina are un efect bactericid mai lung decât hipocloritul.

Iodul

Se utilizează ca antiseptic sub formă de ***tinctură de iod*** (utilizată de peste un secol dar care poate fi aplicată numai pe tegumentele integre și produce uneori modificări pigmentare tegumentare) și iodopovidona.

Iodopovidona se utilizează între altele în aplicații locale la nivelul calității bucale în periodontite. Iodopovidona este considerată iodofor și este un complex între iod și un agent activ de suprafață. Are o acțiune bactericidă și fungicidă față de formele vegetative și omoară și unele virusuri lipofile. Este spirulicidă numai dacă acționează mult timp și numai față de unii spori. Este bine tolerată la nivelul tegumentului și mucoaselor, dar ca și tinctura de iod poate produce uneori sensibilizări alergice la iod.

Aldehide

Dintre aldehide se utilizează ca dezinfectante:

– formaldehida
– glutaraldehida

Sunt utile (în soluție) pentru dezinfecția instrumentarului, inclusiv a fotoscoapelor, a pieselor de mână utilizate în stomatologie și a altor componente și instrumente care nu pot fi expuse la temperaturi ridicate, având avantajul că nu sunt corozive față depisele din plastic.

Formaldehida se utilizează în soluții apoase de 8–40%. Aceste concentrații sunt bactericide, sporulicide, fungicide și virulicide practic față de toate virusurile. Efectul sporulicid (la concentrații de 8%) apare după 18 ore de expunere. Formaldehida este iritantă pentru căile aeriene și poate precipita o criză la bolnavii astmatici.

BIBLIOGRAFIE

CHAMBERS H. F., HADLEY N. K. – Miscellaneous Antimicrobian Agents: Disinfectants, Antiseptics, Sterilisants. In: „Basic and Clinical Pharmacology Bertram G. Katzung Editor Seventh edition. Appleton and Lange. Stamford Connecticut, 1998, 803–811

HARVEY S. C. – Antiseptics and disinfectants; Fungicides, Ectoparasiticides. In „Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of Therapeutics. Seventh Edition. Edited by Alflod Goodman Gilman L. S. Goodman, T. W. Rall, F. Murad, MacMillan Publishing Company, New York, Toronto, London, 1985, 959–979

LEWIS D. L., Aens M. – Resistance of microorganics to dis–infection on dental and medical devices, Nat. Med., 1995, 1, 956–971

LOMAX P. – Antiseptics and Disinfectants In „ Essentials of Pharmacology „ Edition John Bevan, Second Edition. Harper and Row Publishers Cambridge, New York, London, 1976, 488–491

5. CHIMIOTERAPIA ANTIFUNGICĂ ȘI TRATAMENTUL MICOZELOR ORALE

Antifungicele sunt medicamente care acționează asupra fungilor patogeni fără a avea acțiune asupra bacteriilor sau virusurilor. O clasificare generală a antifungicelor utilizate în terapie, în funcție de structura lor, este prezentată în *Tabelul nr. 23* (după Page și colab., 1997).

Clasa de medicamente	Denumirea comercială internațională a medicamentului	Calea de administrare
Poliene	Amfotericina B	T., I., P.
	Nistatinul	T. (O pentru infecții ale tractusului gastrointestinal)
	Natamicina	T.
	Candicidina	T.
Azoli		
a) Derivați imidazolici	Clotrimazol	T.
	Miconazol	T. I.
	Ketoconazol	T., O.
	Isoconazol	T.
	Tioconazol	T.
	Econazol	T.
	Sulconazol	T.
	Teiconazol	T.
	Oxiconazol	T.
b) Triazoli	Fluconazol	O.
	Itraconazol	O.
Alchilamine	Niftifina	T.
	Terbinafina	T., O.
Alte structuri	Griseofulvina	O.
	Flucitozina	O.

O = adminisrare pe cale internă (orală)
T = aplicații topice
I = administrare intravenoasă

Tabelul nr. 23. *Clasificarea medicației antifungice în funcție de structura chimică* (după Pagé și colab., 1997)

Principalele mecanisme de acțiune a antifungicelor sunt următoarele:

a) Antifungicele polienice (ex. amfotericina B sau nistatinul) se leagă de ergosterolul din membrana celulei fungice. În consecință soliditatea membranei și funcționalitatea ei sunt afectate. Apar niște „pori" locuri prin care o parte din conținutul celulei fungice este exteriorizat.

b) Antifungicele azolice (atât derivați imidazolici cât și cei triazolici) inhibă:

1) sinteza ergosterolului din membrana fungilor

2) inhibă 14 – demetilaza dependentă de citocromul P450 din celula fungică.

Triazolii sunt superiori derivaților imidazolici printr-o mai mare selectivitate către structurile moleculare fungice.

c) Alkilaminele (terbinafină etc.) acționează prin inhibarea squalen epoxidazei și scăderea sintezei de ergosterol din celula fungică.

d) Griseofulvina interferă sinteza de acizi nucleici fungici și formarea de microtubuli.

e) Flucitozina interferă și ea sinteza de acizi nucleici fungici și inhibă timidin sintetaza.

Clasificare antifungicelor azolice după calea de administrare

ANTIFUNGICE IMIDAZOLICE

a) Cu administrare locală
- Econazol (**Spectazole®**)
- Tioconazol
- Clotrimazol (**Clotrimazol®, Lotrimin®, Gyne–Lotrimin®**)

b) Cu administrare pe variate căi (locală sau sistematică dar cu utilizare preponderent locală)
- Miconazol cremă 2% (**Micatin®**, soluție sterilă i.v., **Monistat®**)
- Ketoconazol (**Nizoral®**)

c) Administrare preponderent (sau exclusiv) sistemică
- Fluconazol
- Itraconazol

Antifungice imidazolice sunt cele mai moderne și cele mai utilizate actualmente

Mecanism de actiune

a) Antifungicele imidazolice se leagă de fosfolipidele membranei fungice

b) Blochează sinteza ergosterolului (component esențial al membranei fungice) prin blocarea demetilării lanosterolului.

Efecte secundare si adverse

Ketoconazol
- dureri abdominale
- grețuri, vomă
- hepatotoxicitate.

Miconazol i.v.
- tromboflibite

Clotrimazol (administrare locală)
- rare iritații locale
- în rarele cazuri de administrare sistemică crampe abdominale

– creşterea TGO
– iritare a căilor urinare şi influenţa volumului urinar şi a ritmului micţiunilor

Fluconazolul este mai bine tolerat decât nistatinul. Circa 50% dintre pacienţii care au primit nistatin au raportat inconveniente şi neplăceri în a primi medicaţia comparativ cu numai 23% dintre pacienţii care au primit fluconazol. Reexaminarea pacienţilor după 6 luni de la terminarea tratamentului a arătat revenirea candidozei orale la 34% dintre cei care au primit fluconazol şi circa 35% dintre cei ce au primit nistatin. În opinia noastră, aceasta conduce către ideea verificării mai atente a factorilor predispozanţi care favorizează apariţia infecţiei fungice orale.

ANTIFUNGICE NEIMIDAZOLICE

Griseofulvina

Este un antifungic cu utilizare mai restrânsă astăzi, indicat mai ales în infecţii sistemice cu dermatofiţi. Se administrează numai per os şi are o absorbţie digestivă inconstantă – dependentă de prezenţa lipidelor în intestin. Pentru a-i ameliora biodisponibilitatea se administrează sub formă microcristalină.

Nistatinul

Este o polienă. Este activ mai ales faţă de *Candida albicans*. Se aplică pe tegument şi pe mucoase. Absorbţia intestinală după administrare per os este foarte redusă. Este util în aplicaţii la nivelul mucoasei bucale, în tratamentul candidozei orale.

Terbinafina si naftifina

Sunt antifungice cu aplicare topică şi cu structură alkilaminică. Un antimicotic căruia i se acordă tot mai multă atenţie este terbinafina. Terbinafina ei coincide cu creşterea incidenţei infecţiilor fungice severe la pacienţii cu teren imunitar deficitar cât şi cu dezvoltarea rezistenţei fungice la chimioterapice (White şi colab., 1998).

Deosebit de activă faţă de dermatofiţi, terbinafina este activă şi asupra multor altor fungi inclusiv faţă de *Aspergillus şi C. albicans* (Ellis 1998, Ryder şi colab., 1998). Terbinafina s-a dovedit activă faţă de *C. albicans* rezistentă la antifungicele azolice. Aceste tulpini de *C. albicans* sunt tot mai frecvent izolate de la pacienţii cu HIV. Un aspect important este sinergismul ce există între acţiunile terbinafinei şi a altor antifungice şi îndeosebi amfotericina B, fluconazolul şi itraconazolul (Rider şi Leiner 2001, Ryder 1999). În infecţii cu *C. albicans* rezistente la antifungice, terbinafina s-a dovedit eficientă. A fost dovedit sinergismul şi uneori potenţarea efectelor antifungice între terbinafină, fluconazol (sau itraconazol) în infecţiile cu *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* (inclusiv faţă de tulpinile rezistente la azoli administrate singure) (Rider 1999, Barchie şi colab., 1997).

Acelaşi mecanism apare şi în cazul asocierii cu amfotericina B (**Fungizone®**).

Amfotericina B

Amfotericina B are o serie de interacţiuni farmacologice de ordin farmacodinamic care trebuie cunoscute.

a) Amfotericina B produce hipopotasemie și prin acest mecanism (nu sunt excluse și alte mecanisme) apar modificări electrocardiografice în cazul asocierii cu unele medicamente cu care nu se va asocia sau se va asocia cu prudență. De exemplu, asocierea amfotericinei B cu eritromicina administrată intravenos determină apariția unor modificări EKG cum ar fi torsada vârfurilor, bradicardie, creșterea intervalului QT. Un efect similar se întâlnește în cazul asocierii cu vincamina cu unele chinolone mai noi cum ar fi sparfloxacina și cu antihistaminice H1 (ca terfenadina sau astemizolul).

b) Amfotericina B nu se va asocia cu antifungice imidazolice deoarece își diminuă reciproc efectul antifungic.

c) Asocierea amfotericinei B cu aminoglicozidele, ciclosporina cu unii inhibitori de proteză utilizați în terapia infecției cu HIV duce la creșterea nefrotoxicității.

d) Hipopotasemia se accentuează în cazul asocierii amfotericinei B cu diuretice de ansa, de exemplu, cu furosemidul și cu mineralocorticoizi (de ex. aldosteronul).

e) Asocierea amfotericinei B cu unele medicamente cum sunt levamisolul, ganciclovirul, AZT-ul, alcaloizi din Vinca Rosea utilizați ca antineoplazice (vincristina și vinblastina), penicilamina duce la creșterea efectului depresor asupra măduvei hematogene urmat de leucopenie, anemie, trombocitopenie. Există și o asociere, și anume, cea cu fluocitozina, caz în care efectele antifungice cresc.

<u>Micoze orale</u>

Cea mai frecventă micoză orală este cea dată de *Candida albicans.*

Dintre antimicoticele utilizate în tratamentul candidozelor orale se recomandă cel mai des actualmente:

a) Nistatinul
b) Miconazolul
c) Fluconazolul

Un aspect deosebit al infecției micotice în stomatologie este producerea de stomatite la bolnavi protezați în etiopatogenia cărora este implicată *Candida albicans.*

Această ciupercă este asociată în proporție variabilă cu stomatitele ce sunt produse de către protezele mobile (existând autori care susțin că în proporție de 30–50% dintre aceste stomatite au asociată *C. albicans*).

Mai rar în etiopatogenia acestor stomatite este implicat *Aspergillus.*

Manifestările clinice cele mai importante constau în eritem cronic și edem la contactul mucoasei cu proteza.

În aceste situații conduita terapeutică trebuie să cuprindă:

1) Tratamentul local al infecției fungice cu nistatin sau miconazol.
2) Măsuri de igienă a protezei și scoaterea din gură a protezei pe timpul nopții.
3) Spălături cu clorhexidină.
4) În ultimii ani s-au demonstrat rezultate foarte bune prin administrarea sistemică de antifungice triazolice: fluconazol sau itraconazol (Cross și colab., 1997).

Antifungicele triazolice sunt bine tolerate și foarte eficiente.

<u>Fluconazolul</u> (**Diflucan®**) pe cale generală are o certă eficiență în reducerea semnelor clinice în stomatita candidozică la pacienții protezați (Cross și colab., 1998, Bissell și colab., 1993).

<u>Itraconazolul</u> dă rezultate asemănătoare.

De remarcat faptul că aceste rezultate bune se înregistrează și atunci când există infecții fungice mixte cum ar fi cele cu C. albicans și C. guillermondi sau C. albicans și C. parapsilosis. Fluconazolul se administrează la adult în doza de 50 mg/zi (în doză unică) timp de minim 15 zile. Considerăm că este corect să se înceapă cu tratamentul local și se va asocia tratamentul pe cale

generală în toate cazurile de stomatite recurente când și în cazurile în care numai tratamentul antifungic local nu dă rezultate. Măsurile de igienă locală și scoaterea protezei din gură noaptea sunt indispensabile.

Considerăm de asemenea că tratamentul pe cale generală (cu itraconazol sau fluconazol) se impune la pacienții ce au afecțiuni asociate ce favorizează infecția fungică. După Tucker și colab., 1988, aceste afecțiuni sunt:

– diabetul zaharat;
– bronhopneumopatia cronică obstructivă;
– tuberculoza;
– leucemiile;
– etilismul cronic;
– hemoglobinopatiile;
– existența unor transplante cardiace sau renale;
– boala Hodgkin;
– infecția cu HIV;

La acestea se adaugă tratamentele cu imunosupresoare, inclusiv tratamentele cu corticosteroizi.

Circa 50% dintre posesorii de proteze mobile au candidoză orală (Cross și colab., 1998). În ceea ce privește tratamentul candidozelor, care sunt cele mai frecvente infecții fungice în cavitatea orală, sunt de reținut următoarele:

– medicul terapeut are posibilitatea de a alege între:

a) Administrarea exclusiv locală de antifungice cum ar fi:

– **Nistatin**
– **Amfotericina B**
– **Clotrimazol**
– **Miconazol**

b) Administrare sistemică (pe cale internă) de agenți antifungici:

– **Fluconazol**
– **Ketoconazol**
– **Itraconazol**

Nistatinul este primul medicament ce trebuie ales în infecția candidozei orale.

Administrarea **sistemică** de ketoconazol și de fluconazol trebuie rezervată:

a) Pacienților cu sistem imunitar compromis (inclusiv cei infectați cu HIV)
b) În tratamentul candidozelor cronice atrofice
c) Unor cazuri speciale de pacienți noncomplianți.

Avându-se în vedere incidența mare a infecției fungice orale asociate cu protezele mobile se poate recomanda ținerea în timpul nopții a protezei în soluție de nistatin sau de clorhexidină.

Antimicoticele triazolice sistemice – Fluconazol, Itraconazol – sînt tot mai folosite în tratamentul stomatitelor candidozice. Ele au următoarele caracteristici:

– bună toleranță generală;
– bună complianță;
– puține specii de fungi sînt implicate în infecții orale rezistente (totuși s-a semnalat rezistența la fluconazol a *Candidei Krusei*);
– reducerea semnificativă după tratament a eritemului mucoasei bucale și a altor elemente inflamatorii (la purtătorii de proteză mobilă);
– igiena protezei este strict necesară deoarece s-a constatat că apare recurența stomatitei fungice la unii pacienți care au primit tratament complet și au eradicat infecția fungică.

În combaterea stomatitei cu *Candida albicans* la purtătorii de proteză este recomandată una dintre schemele moderne de tratament (Cross și colab., 1998):

– **Fluconazol** – capsule 50 mg/zi per os 15 zile

sau

– **Itraconazol** – capsule 100 mg/zi 15 zile

Asociate cu:

– igiena locală

– clorhexidina (aplicată local)

– îndepărtarea protezei din cavitatea orală în timpul nopții.

Există în practică o incidență acută a stomatitelor candidozice la pacienții protezați.

A fost testată ***in vitro*** acțiunea unor antifungice față de aderența *Candida albicans* la suprafețele acrilice. S-a constatat (Filepola Samaranayke, 1998) că:

– nistatinul reduce aderența cu 86%;

– amfotericina B cu 91%;

– ketokonazolul cu 65,8%;

– fluconazolul cu 47,4%.

Analizând aderența *Candidei albicans* de suprafețele acrilice dentare, Ellepola și Samaranayke, 1998, au urmărit efectul nistatinei, amfotericinei B, ketoconazolului și fluconazolului în concentrație de 4 până la 8 ori mai mari decât CMI.

Expunerea timp de minim o oră la aceste concentrații locale de antifungice reduce semnificativ (dar diferențiat în funcție de medicament) aderența *C. albicans.*

Analizând comparativ eficiența nistatinului cu cea a fluconazolului în candidozele orale, Blomgren și colab., 1998, au constatat că după administrarea pe cale internă a 50 mg fluconazol/zi, 7 zile s-a constatat eradicarea infecției la 87% dintre pacienți.

Comparativ, lotul care a primit local nistatin 1 ml soluție de 4 ori/zi, 21 zile obține o vindecare în proporție de 80% dintre cazuri.

În ceea ce privește clorhexidina, un antiseptic despre care s-a afirmat mai de mult timp că ar fi benefică în tratamentul infecției fungice orale, s-au adus în ultima vreme date ce argumentează această afirmație.

Clorhexidina (în concentrație de 0,12%) previne creșterea *C. albicans* și reduce atașarea ei de substrat. Mac Neil și colab., 1997, au arătat că atât ***in vitro*** cât și ***in vivo*** clorhexidina în concentrația sus-menționată are un clar efect aticandidozic. Considerăm că se impune asocierea administrării locale de clorhexidină în infecțiile fungice orale.

Una dintre situațiile deosebite ce reclamă terapie antifungică este situația bolnavilor infectați cu HIV care fac o multitudine de afecțiuni la nivelul cavității orale (tabel nr. 24 după Greenspan și Greenspan, 1996).

Tabelul nr. 24. *Afecțiuni orale ce apar frecvent la bolnavii imunodeficienți infectați cu HIV*

A) Boli bacteriene

a) afecțiuni periodontale

– eritem liniar gingival

– periodontite ulcerative necrotice

b) tbc

c) alte afecțiuni date de micobacterii (ex. infecție cu Mycobacterium avium)

B) Boli fungice

a) Candidoze orale

– candidoza pseudomembranoasă

– candidoza hiperplastică
– cheilite angulare
b) Criptococoza
c) Alte micoze
C) Boli virale
a) Infecție cu Herpes simplex
– herpes primar
– herpes recurent labial
– herpes recurent intraoral
b) Infecție cu Herpes Zoster
c) Leucoplakie păroasă
d) Alte afecțiuni (ulcerații etc.)
D) Neoplazii
a) Sarcomul Kaposi
b) Limfoame non–hodgkiniene
E) Afecțiuni cu mecanism idiopatic
a) Ulcerații aftoase recurente
b) Afecțiunea glandelor salivare

Candidoza orală este cea mai întâlnită micoză orală la pacienții infectați cu HIV și apare atunci când numărul limfocitelor cu *Candida albicans* ia 4 forme clinice:

– Candidoză pseudomembranoasă
– Candidoză eritematoasă
– Cheilită angulară
– Candidoză hiperplazică

Reține atenția faptul că forma eritematoasă rar întâlnită în afară, infecția cu HIV (care apare sub formă de zone eritematoase, netede, depapilate pe fața dorsală a limbii și pe mucoasa palatină) este considerată un marker al progresiei infecției cu HIV. Infecția cu candida este întâlnită frecvent și la copiii cu HIV. În primele stadii ale bolii circa 11–20% dintre bolnavii cu HIV au candidoze orale pentru ca în stadiile avansate ale bolii care se însoțesc de o accentuată deprimare a funcției imunitare circa 70–75% din cei afectați să aibă candidoză orală.

Tratamentul în aceste cazuri se face cu unul dintre următoarele medicamente:

– Amfotericină B, aplicații locale, 10 mg de 4 ori pe zi.
– Nistatin, comprimate de uz oral, 200 000 ui de 4 ori pe zi
– Clotrimazol (trochiști în administrare sublinguală 10 mg de 4 ori pe zi)

La această terapie se poate asocia administrarea pe cale generală (internă) de:

– Ketokonazol 200–400 mg/zi sau
– Itraconazol 200 mg/zi

Din nefericire au fost semnalate cazuri de candida rezistente la fluconazol.

Sunt autori care în funcție de evoluția imunodepresiei recomandă și profilactic administrarea terapiei antimicotice la pacienții infectați cu HIV.

Copiii care au leucemie se indică a fi profilactizați, față de apariția micozelor bucale, cu nistatin 500 000 u.i. administrat pe cale generală sau sub formă de comprimate administrate pe cale sublinguală. La aceiași pacienți se recomandă (Levy–Polack și colab., 1998) administrarea locală de badijonări cu o soluție de clorhexidină 0,12% și în aplicare tipică, 7–14 zile de iodopovidonă.

În cazul aspergilozelor osului alveolar, care deși sunt destul de rare, sunt afecțiuni greu de tratat, se recomandă atât administrare locală de antifungice imidazolice, cât și administrate pe cale generală (Filipi și colab., 1997).

BIBLIOGRAFIE

BARCHIESI F., DI FRANCESCO I.F., SCALISE G. – In vitro activities of terbinafine in combination with fluconazole and itraconazole against isolates of Candida albicans with reduced susceptibility to azoles, Antimicrob. Agents. Chemotherap. 1997, 41, 1812–1814

BENNETT J.E. – Chemotherapy of systemic mycoses, N. Engl. J. Med., 1974, 290, 320–323

BISSEL V., FELLIX D.H., VRAY D. – Comparative trial of fluconazole and amphotericin in the treatment of denture stomatitis. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1993, 76, 35–39

BLOMGREN J., BERGARTEN U., JONTELL M. – Fluconazol vs. nystatin in the treatment of oral candidosis. Acta Odontologica Scand, 1998, vol. 56, p. 202–205

COMAN O.A. – Interacţiuni medicamentoase, Editura Medicală, Bucureşti, 1998

CROSS A.S., OPAL S.M. – Endotoxin s role in gram – negative bacterial infection, Curr. Opinion Infect Dis., 1991, 8, 156–163

CROSS L.J., BOGG J., WRAY D., AITCHINSON T. – A comparison of fluconazole and itraconazole in the management of denture stomatitis: a pilot study, J. Dentistry 1998, 26, 657–664

ELLEPOLA A.N., SAMARANAYKE L.P. – Adhesion of oral Candida albicans isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents, Arch. Oral Biol., 1998, 43, 999–1007

ELLIS N.S., WAGNER S., LEITNER I. – In vitro activities of terbinafine against cuteneous isolates of Candida albicans and other patogenic yeasts, Antimicrob. Agents. Chemother. 1998, 42, 105–106

FILIPPI A., DREYER T., BOHLE R.M., POHL Y., ROSSEAU S. – Sequestration of the alveolar bone by invasive aspergilosis in acute mieloid leukemia. J. Oral Pathol. Med., 1997, vol. 126, p. 437–440

GLICK M., MUZYKA B.C., LURIE D., SALKIN L.M. – Oral manifestation associated with HIV – related disease as markers for immune suppression and AIDS, Oral Med. Oral Pathol., 1994, 77, 344–349

GOODMAN D.J., WINSTON D.J., GREENFIELD R.A. – Controlled trial of fluconazol to prevent fungal inflections in patients undergoing bone marrow transplantation, N. Engl. J. Med., 1992, 321, 845–851

GREENSPAN D., GREENSPAN J.S. – HIV – related oral disease 1996, 348, 729–736

LEVY–POLACK M.P., SEBELLI P., POLACK N.L. – Incidence of oral complications and applications of a preventive protocol in children acute leukemia. Special Care Dentistry, 1998, vol. 118, 189–193

MACNEIL S., RINDLER E., WALKER A., BROWN A.R., COLB C.M. – Effects of tetracycline hydrochloride and clorhexidine gluconate on Candida albicans, J. Clin. Periodontol. 1997, 24, 753–760

MANGINO J.E., MOSER S.A., WAITES K.B. – When to use fluconazol, Lancet, 1995, 345, 6–7

PAGE C.P., CURTIS M.J., SUTTER M.C., WALKER M.J.A., HOFFMAN B.B. – Integrated Pharmacology, Mosby London, Chicago, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo, 1997, 176–186

RYDER N.S., LEITNER I. – Synergistic interaction of terbinafine with triazoles or amphotericin B against Aspergillus species, Medical Mycology, 2001, 39, 91–95

SANDE M.A., MANDELL G.L. – Miscellanous Antibacterial agents: Antifungal and Antiviral Agents In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition (F. Goodman–Gilmann, L.S. Goodman, A. Gilman Editors) MacMillan Co New York, Toronto, London, 1980, 1222–1248

STROESCU V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ed. Medicală, București, Ediția a VI-a, 1998, 1351–1372

TUCKER R.M., WILLIAMS P.L., ARATHOAN E.G., STEVENS D.A. – Treatment of Mycoses with Itraconazole, Antifungal drugs, New York Acad. Sci. 1998, 554, 451–470

WHITE T.C., MART K.A., BOWDEN R.A. – Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistence, Clin. Microbiol. Res. 1998, 11, 382–402

6. CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ

Este un domeniu mai nou și mai puțin dezvoltat comparativ cu medicația antibacteriană și antifungică. Deși în ultimii ani s-au făcut progrese semnificative, este de remarcat faptul că medicamentele chimioterapice antivirale actuale sunt active față de un număr mic de virusuri și nu ating eficiența medicației antibacteriene.

a) CHIMIOTERAPICE ANTIVIRALE

Cele mai importante medicamente antivirale sunt:

ANALOGI GUANOSINICI
- aciclovir
- ganciclovir
- valaciclovir
- famciclovir
- penciclovir

ANALOGI DE CITOZIN NUCLEOTIDE
- cidofovir

ANALOGI AI NUCLEOZIDELOR PIRIMIDINICE
- idoxuridina
- sorivudina
- trifluridina

INHIBITORI DE TRANSCRIPTAZĂ INVERSĂ

a) cu structură nucleozidică
- zidovudina (AZT)
- lamivudina
- zalcitabina
- stavudina
- didanozina

b) nenucleozidici – nevirapina

INHIBITORI DE PROTEAZĂ VIRALĂ
- indinavir
- ritonavir
- saquinavir

INTERFERONII

INHIBITORII DE ADN POLIMERAZĂ VIRALĂ
– foscarnet

GAMA–GLOBULINELE

AMINE
– amantadina, rimantadina.

Vom prezenta succint câteva date legate de aceste medicamente antivirale, cu observația că unele dintre cele mai vechi antivirale (ex. 5–fluoro uracilul etc.) sunt azi scoase din uz sau utilizate numai ca antineoplazice.

Aciclovirul

Este unul dintre cele mai eficiente antivirale actuale. Structural este un analog sintetic purinic 9 (2–hidroxi–etoxi) metil–guanină. Este activ îndeosebi față de Herpex simplex și în mai mică măsură față de virusul Varicela–zoster. La concentrații mari (23 mg/ ml) este inhibat și virusul citomegalic.

Mecanism de actiune
Aciclovirul inhibă sinteza de ADN viral. Pentru ca aciclovirul să fie activ el trebuie fosforilat de timidinkinaza virală (afinitatea pentru enzima virală este de circa 200 de ori mai mare decât pentru enzima umană). Din aciclovirul monofosfat (aciclovir–GMP) enzimele celulei umane sintetizează aciclovir–GDP (aciclovir–difosfat). Aciclovir–GDP inhibă ADN–polimeraza umană (Douglas, 1991).

Farmacocinetică
Aciclovirul se absoarbe destul de slab după administrarea pe cale internă (15–30%). După administrarea unei doze de 0,8 g se atinge un maxim de concentrație plasmatic la 1,5 ore de circa 1,7–2 mg/ ml (McKindric și colab., 1984). La administrarea i.v. se utilizează doze de aciclovir de 5mg/ kg.

Efecte secundare si adverse
Aciclovirul este destul de bine tolerat. S-a semnalat uneori prezența grețurilor, vărsăturilor și diareii, precum și a unor manifestări neurologice (tremurături). Nu este demonstrat efectul teratogen dar nici nu este absolut exclus, astfel încât medicamentul nu se va administra femeilor gravide în primul trimestru de sarcină.

Indicatii terapeutice
Principala indicație este terapia herpesului genital și labial. Se recomandă 200 mg aciclovir per os de 5 ori/ zi , 5–7 zile 9 sau 400 mg la 8 ore). O altă recomandare este cea a tratamentului zonei zoster la pacienți (mai ales la cei cu deficiențe imunitare, unde reduce incidența cutanată și diseminarea viscerală), dar nu și nevralgia postherpetică.

Preparate : **Zovirax®**
Derivati de aciclovir
S-au pus la punct și s-au introdus în practică o serie de derivați de aciclovir:
– Famciclovir
– Valaciclovir
– Ganciclovir

Valaciclovirul

Este un ester L–valil al aciclovirului și este metabolizat în organism la aciclovir (administrat oral). Biodisponibilitatea sa este mult mai bună și atinge concentrații plasmatice de 5 ori mai mari decât aciclovirul (Douglas, 1991). Este mai bine tolerat decât aciclovirul. Doza zilnică orală este de 1 g (500 mg la 12 ore).

Produs comercial Valtrex®

Ganciclovirul

Este un antiviral înrudit cu aciclovirul care cere trifosforilare înainte de a inhiba ADN–polimeraza virală. Se poate administra atât pe cale internă cât și pe cale parenterală. Absorbția digestivă este scăzută și de aceea se administrează mai ales pe cale parenterală. După o doză de 5mg/ kg, concentrația plasmatică este de 8–10 mg/ ml.

Efecte secundare

Are un efect depresor la nivelul măduvei hematogene și produce trombocitopenie, neutropenie. Mai produce cefalee și modificări de comportament.

Indicatii terapeutice

Se utilizează mai ales în tratamentul retinitei cu virus citomegalic (10mg/ kg/ zi) precum și în pneumonia produsă de virusul citomegalic.

Produs comercial Cytovene®

Famciclovirul

Este mai nou decât ganciclovirul, fiind un diacetil ester al aciclovirului.

Este activ și față de virusul hepatitei B (pe lângă Herpes virusurile 1 și 2). Are o biodisponibilitate mai bună după administrarea internă. După absorbție, ca efect al metabolizării la prima trecere prin peretele intestinal și prin ficat, se produce transformarea sa în **penciclovir** („efect al primului pasaj").

Absorbția digestivă a famciclovirului este de circa 70%.

Efecte secundare si adverse

Grețuri, vomă, diaree și o oarecare toxicitate testiculară.

Produs comercial Famvir®

Vidarabina

Este structural adenin arabinozid. Vidarabina acționează prin inhibarea ADN polimerazei și sintezei de ADN. Efectul ei nu se exercită decât după fosforilare. Vidarabin difosfatul este încorporat atât în ADN-ul viral cât și în cel al celulei de mamifere. De aici o anumită afectare a macroorganismului.

Se metabolizează rapid sub acțiunea adenozin deaminazei.

Spectrul de acțiune cuprinde mai ales *Herpes simplex.*

Indicații terapeutice – în encefalita herpetică se administrează circa 15 mg/ kg/ zi, parenteral (i.v.). Există pentru aplicații pe mucoase (ex. conjunctivală) unguent 3% cu vidarabină (în keratoconjunctivita herpetică).

Deoarece are o solubilitate în apă redusă, necesită volume mari de soluție apoasă pentru dizolvare.

Se mai recomandă în tratamentul infecției cu virus *Herpes zoster* la pacienți cu deficiențe imunitare. Eficiența sa în hepatita virală de tip B este discutabilă.

Efecte secundare si adverse

Nu sunt prea frecvente. Produce erupții cutanate, efecte hematologice (anemie megaloblastică), hipokalemie și reduce sinteza și secreția de ADH (Whitle și colab., 1980). Uneori apar tulburări neuro–psihiatrice (halucinații, tremurături). Este mutagenă și carcinogenă. La locul de administrare i.v. apar tromboflebite.

Amantadina

Este o amină triciclică.

Mecanism de actiune

Amantadina (ca și analogul său mai nou, **rimantadina**) acționează prin inhibarea replicării virale, prin împiedicarea transferului de material genetic viral. Atașarea virusului de celulă nu este inhibată și amantadina împiedică fuzionarea capsulei virale și intrarea în celulă a vacuolei ce conține material viral. Sunt eficiente în tratamentul infecției virale cu virus gripal A.

Au apărut virusuri gripale rezistente la amantadină și rimantadină.

Doza zilnică de amantadină ca și de rimantadină este de 200 mg/ zi la adult. Amantadina are o bună absorbție digestivă (între 50–90%). Concentrația maximă plasmatică după o doză de *200* mg este de *0,3–0,6* mg/ m*l*. Se recomandă a fi *administrată chiar de la începutul infecției gri*pale, caz în care boala este mult scurtată și evoluția clinică este benignă.

Dolin și colab., 1982, Tominack și Hayden 1987 au arătat că administrarea profilactică la grupe de oameni cu risc de a face forme severe de gripă cu virus A, amantadina are un efect protector de circa 50%.

Pentru copii de la 1–9 ani doza zilnică este de 4,5–8,8 mg/ kg/ zi. Amantadina este utilă și în boala Parkinson deoarece crește eliberarea presinaptică de dopamină.

Efecte secundare si adverse

Produce modificări psihiatice (halucinații, virusuri, tulburări de concentrare). Poate produce convulsii. Nu se va administra femeii gravide sau care alăptează.

Ribavirina

Este un analog guanozinic. Mecanismul său de acțiune constă în inhibarea AN polimerazei virale și a unor enzime virale GTP dependente. Pentru a putea acționa ribavirina este mai întâi fosforilată intracelular de către celulele organismului gazdă. Interferă de asemenea sinteza de GTP. Inhibă multiplicarea unor virusuri ADN și ARN cum sunt virusurile gripale, virusul respirator sincițial și HIV–1.

Farmacocinetică

Ribavirina se administrează pe cale orală 1200–1600 mg/ zi în hepatita virală cu virus C, dar rezultatele au fost slabe. Aceeași doză a fost recomandată și bolnavilor infectați cu HIV.

Beneficiul terapeutic principal s-a obținut în infecții ale aparatului respirator cu virusul sincițial respirator.

În acest caz administrarea se face sub formă de aerosoli (20 mg/ ml soluție). Administrarea intravenoasă a dat uneori rezultate în febre virale severe (ex. febra hemoragică și febra Lassa).

Efectele secundare și adverse constau în afectarea măduvei hematogene după administrarea i.v. sau pe os. Este teratogenă. Preparatul de ribavirin cel mai utilizat este **Virazol®** (utilizat pentru administrare sub formă de aerosoli).

b) INFECȚIA CU HIV ȘI TERAPIA EI

Infecția cu virusurile imunodeficienței umane este una dintre marile probleme de medicină actuale. În anul 2000 cifra celor infectați cu HIV a depășit pe tot globul 40 milioane și deși rata de creștere s-a mai redus iar în unele țări numărul celor infectați cu HIV s-a stabilizat, în fiecare zi, cel puțin 4000 de noi persoane, se infectează cu aceste virusuri la nivel planetar. Din punctul de vedere al practicii stomatologice, terapia infecției cu HIV este importantă din mai multe motive:

a) pentru că unii dintre pacienții cu probleme stomatologice vor fi cu siguranță infectați HIV (fie că ei cunosc sau nu acest lucru);

b) pentru că unele dintre manifestările clinice ale infecției cu HIV apar în sfera stomatologică;

c) pentru că medicul stomatolog este prin activitatea profesională pe care o desfășoară expus la infecția cu HIV pe care-l poate lua de la un pacient infectat.

Dintre manifestările clinice ce apar în infecții cu HIV, unele dintre cele mai precoce sunt cele care apar la nivelul cavității orale și anume:

1) stomatita cu *Candida;*

2) leucoplazia păroasă;

3) sarcomul Kaposi cu manifestări în sfera stomatologică.

Stomatita cu *Candida* poate fi uneori complet asimptomatică sau poate da o senzație neplăcută de arsură la nivelul buzelor și discomfort în timpul alimentării și masticației.

Leucoplazia păroasă orală este de culoare albă și apare mai frecvent pe fețele laterale ale limbii. Uneori apar ulcerații în gură sau leziuni aftoase dureroase. Ele reflectă deficiențe imunitare.

Sarcomul Kaposi dă leziuni purpurii sau albastre la nivelul mucoasei bucale care uneori pot sângera sau se pot ulcera.

Observarea oricărei manifestări de acest fel trebuie să indice imediat medicului stomatolog posibilitatea infecției cu HIV.

O altă problemă legată de terapia infecției este faptul că la bolnavii cu SIDA pe fondul prăbușirii imunitare se dezvoltă infecții oportuniste ce trebuiesc tratate. Prezentăm aceste infecții oportuniste în *Tabelul nr. 25* (după Andreoli și colab., 1997).

Infecţii date de protozoare – Pneumonia cu Pneumocystis carinii – Toxoplasmoza diseminată (inclusiv encefalita cu Toxoplasmoza) – Enterita cronică cu Cryptosporidium – Enterita cronică cu Isospora belli Infecţii fungice – Esofagita candidozică – Meningita cu Cryptococcus – Histoplasmoza diseminată – Coccidioidomicoza Infecţii bacteriene – Infecţii diseminate cu M. tuberculosis, M. avium, M. kansasii – Septicemiile cu Salmonella – Pneumonii recurente Infecţii virale – Infecţii cu Herpes simplex – Infecţii cu vius citomegalic în ficat, splină, etc. – Leucoencefalopatia progresivă multifocală secundară Infecţii helmintice – Stongiloidoză (diseminată în afara tractusului digestiv)

Tabelul nr. 25. *Infecţii oportuniste la bolnavi cu SIDA*

În tratamentul infecţiei cu HIV se recomandă 3 principii în introducerea şi continuarea farmacoterapiei antivirale:

a) tratamentul trebuie început cât mai precoce după producerea infecţiei;

b) terapia combinată sau asocierea de chimioterapice antivirale este mai bună decât monoterapia deoarece:

– este mai eficientă;

– reduce riscul apariţiei rezistenţei HIV la chimioterapice (apariţie de virioni rezistenţi);

– previne în mare măsură transmisia perinatală a virusului;

c) o dată instalată farmacoterapia anti HIV va fi continuată conform schemei terapeutice (este de lungă durată) şi nu se va întrerupe. Schimbarea terapiei anti–HIV se va face în 3 circumstanţe:

– ineficienţa schemei terapeutice adoptate cu evidenţierea progresului bolii pe baza parametrilor clinici, imunologici sau virusologici;

– efecte secundare şi adverse severe nesuportate de pacient;

– apariţia unui nou medicament sau date teoretice noi referitoare la farmacoterapia bolii.

Farmacoterapia actuală a infecţiei cu HIV se bazează pe două grupe de medicamente:

<u>A) Inhibitori de transcriptază inversă</u>

a) cu structură nucleozidică

– zidovudina

– zalcitabina
– stavudina
– didanozină
– lamivudină
b) cu structură nenucleozidică
– navirapinul
B) Inhibitori de protează
– indinavir
– saquinavir
– ritonavir, etc.

Este de menționat că practic actualmente toți pacienții infectați cu HIV primesc terapie ce asociază un inhibitor de transcriptază inversă (sau 2) cu un inhibitor de proteză.

Vom prezenta câteva dintre aceste medicamente.

Zidovudina (AZT)

A fost primul inhibitor de transcriptază inversă utilizat în tratamentul infecției cu HIV–1 și HIV–2 este un deoxitimidin analog sintetic. Intră în celula umană prin difuzie pasivă iar în celulă este fosforilată sub acțiunea a 3 kinaze celulare. Forma trifosforilată este un inhibitor al transcripției inverse. Zidovudina se și încorporează în ADN-ul viral. Se administrează pe cale orală sau pe cale intravenoasă. Are o bună absorbție digestivă și o bună penetrabilitate tisulară. În LCR atinge o concentrație egală cu 60% din concentrațiile plasmatică (Douglas, 1991). $T_{½}$ plasmatică este de 1,1 ore. Suferă un important efect al primului pasaj după absorbția intestinală.

Efecte secundare si adverse

Zidovudina are frecvent reacții adverse. Apar fenomene digestive (grețuri, vomă), dispnee, fenomene neuropsihice (agitație, cefalee, insomnii etc). Severe sunt efectele hematologice (anemie și leucopenie). Se semnalează cazuri de rezistență virală la zidovudină, care se obțin prin mutații, mai ales după terapie prelungită cu acest medicament.

Indicatii terapeutice

Este indicat asociat cu inhibitori de protează în terapia infecției cu HIV. Ca o indicație deosebită (unii autori îl recomandă ca fiind antiviralul de primă alegere) este administrarea la bolnavi infectați cu HIV și care au un număr mic de limfocite CD4 (CD4+ sub 500/mm3). Doza este de 600 mg/zi per os la adult în 4 prize. O altă indicație este prevenirea transmiterii maternofetale a virusului prin perfuzie intravenoasă în timpul nașterii, 2 mg/kg i.v. la mamă și apoi 2 mg/kg la 6 ore la nou născut timp de 6 săptămâni (Stroescu, 1999). Cele mai utilizate preparate comerciale sunt **AZT®**, **Retrovir®**, **Zidovudine®**.

Zalcitabina (ddc)

Este un nucleozid pirimidinic. După trifosforilarea sa în celulele umane are o acțiune inhibitoare a transcriptazei inverse. Din punct de vedere farmacocinetic se caracterizează printr-o absorbție digestivă foarte bună (peste 80%) și printr-o distribuție tisulară favorabilă. În LCR atinge o concentrație de 20% din concentrația plasmatică. Spre deosebire de AZT se administrează numai oral. $T_{½}$ este mai lung decât la zidovudină și se situează între 2,6–10 ore.

Efecte secundare si adverse

Produce o neuropatie periferică dependentă de doză. Se mai semnalează pancreatite, esofagite, altralgii iar în sfera orală stomatite.

Indicații terapeutice

Este indicată în terapia infecției cu HIV de obicei asociată cu zidovudina.

Didanozina

Este un analog de sinteză purinic, inhibitor al transcriptazei inverse. Și acest analog nucleozidic este transformat intracelular în trifosfat înainte de a inhiba transcriptaza inversă.

Farmacocinetica

După administrarea pe cale internă are o absorbție mai slabă decât zalcitabina și zidovudina și o biodisponibilitate de numai 20–30%. $T_{1/2}$ a concentrației plasmatice este de 1–4 ore iar $T_{1/2}$ intracelular de 12 ore. Eliminarea se face în proporție de circa 50% pe cale renală, pH-ul acid inactivează parțial acest antiviral. Prezența alimentelor în tubul digestiv îl scade absobția.

Efecte secundare si adverse

Produce pancreatită (mai ales la alcoolici și pacienți cu nivele ale gliceridelor plasmatice crescute). Se mai semnalează grețuri, vomă, diaree, hepatotoxicitate și o neuropatie periferică. Administrarea concomitentă a didanozinei cu aciclovirul duce la creșterea absobției digestive și a AUC pentru aciclovir și reducerea AUC pentru didanozină.

Antibiotice antibacteriene, cum sunt fluorochinolonele sau tetraciclinele, se vor administra la distanță de 2–3 ore de didanozină deoarece administrarea concomitentă scade concentrația plasmatică și absorbția digestivă a acestor antibiotice.

Indicația terapeutică este infecția cu HIV iar dozele orale de 200 mg la 12 ore la adult.

INHIBITORI DE PROTEAZĂ

Sunt medicamente utilizate în terapia infecției cu HIV.

Saquinavir

Este un polipeptid sintetic care inhibă HIV–1 proteza. Fără acțiunea acestei enzime nu are loc clivajul proteinelor virale. Este o substanță cu o slabă absorbție digestivă (circa 4%) dar strict necesară în terapia pacienților infectați cu HIV și se utilizează cu toată biodisponibilitatea scăzută. Alimentele cresc absorbția digestivă a acestui medicament, sucul de grapefuit se consideră a fi util pentru că produce creșterea nivelelor serice de saquinavir (dar prin reducerea metabolizării și probabil nu prin creșterea absorbției digestive).

Ritonavirul și ketoconazolul (prin inhibarea metabolizării hepatice dependente de citocromul P450) cresc nivelul plasmatic al saquinavirului. Se consideră că și alte medicamente ca triazolamul, antihistaminice H1 cum este astemizolul sau terfenadina etc, ar putea crește moderat nivelul plasmatic al acestui inhibitor de protează (tot prin reducerea metabolizării) (Douglas, 1991).

Efectele secundare si adverse cele mai comune sunt: grețuri, vomă, diaree uneori rinite. Doza este de 600 mg la 8 ore la adult.

Indinavirul

Este un inhibitor al HIV–1 protezei. Absorbția sa digestivă este mărită de prezența alimentelor în tubul digestiv. Are o biodisponibilitate după administrarea per os mai bună decât cea a saquinaviului. Se cunoaște rezistența virală la saquinavir. Aceasta este mediată de apariția unor proteaze virale multiple cu diferite substraturi de aminoacizi. Există și rezistență virală încrucișată între indinavir și saquinavir.

Efectele secundare si adverse

Se notează efecte digestive (greţuri, vomă), hematologice (trombocitopenie), nefrotoxicitate, iritabilitate şi uneori hiperbilirubinemie.

Indinavirul ca şi ritonavirul sunt medicamente ce sunt simultan inhibitori şi substrat pentru citocromul P 450. Antifungicele imidazolice (ketoconazolul etc) care inhibă citocromul P 450 cresc şi nivelul plasmatic al acestui antiviral. Nivelul plasmatic (dar şi toxicitatea) indinavirului este crescut de antihistaminicele H1 şi de cisaprid. Doza terapeutică la adult este de 800 mg la 8 ore pe cale internă.

Ritonavirul

Este ca şi precedentele 2 medicamente un inhibitor de HIV–1 proteză. Are însă o biodisponibilitate mai mare, 60–80%, ceea ce pemite administrarea unei doze orale de 600 mg la 12 ore la omul adult (se recomandă ca tratamentul să fie făcut prin ceşterea pogresivă a dozei (300 mg la 12 ore în prima zi şi apoi doza crescută zilnic sau din 2 în 2 zile până la doza de 600 mg la 12 ore, doză ce va fi menţinută mult timp).

Efectele secundare şi adverse cele mai întâlnite sunt cele digestive (greţuri, vomă, creşterea transaminazelor hepatice, etc.), parestezii, alterări gustative şi hipertrigliceridemie.

Există numeroase interacţiuni farmacologice (în ceea ce priveşte îndeosebi metabolizarea acestui medicament) interacţiuni care cer prudenţă atunci când se asociază cu alte medicamente.

Medicamentele au efect de inducţie enzimatică hepatică (exemplu fenobarbitalul, difenilhidantoina, cabamazepina, etc.) şi care cresc activitatea CYP3A hepatic (component al sistemului citocromului P 450). Cresc şi metabolizarea ritonavirului şi scad nivelul său plasmatic. Prin mecanisme încă neclare şi fumatul scade cu circa 18% nivelul sanguin al ritonavirului.

Şi acest antiviral modifică notabil concentraţiile ale altor medicamente. Astfel concentraţiile plasmatice ale unor medicamente ca rifampicina, antagonişti ai calciului (nifedipina, verapamil) ondansetron, unele benzodiazepine, fluoxetină, carbamazepină, prednison, metronidazol, metadonă, morfină, amitriptilină cresc (mai mult sau mai puţin).

BIBLIOGRAFIE

ABRAHAMS E., AMMAN A., ANDERSON M şi colab. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection. Pediatrics., 1998, vol. 102, 999–1085.

ANDREOLI T.E., CARPENTER C.J., BENORETT J.C. PLUM F.– Cecil Esssentials of Medicine, 1997, ed. a IV-a, Ed. MAST Bucureşti, p 749

DOLIN R., REICHMAN R.C., MADORE H.P, MAGNARD R., LINTON P.N., WEBBER –JONES J.A., Controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N. Engl. J. Med, 1982, vol 307, p 580–594

DOUGLAS G. JR. Antimicrobial chemiotherapy. Antivirals. In Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1991, 1182–1200

MCKINDRIC M.W., MC, MCGILL J.L, WHITE J.E., WOOD M.J: Oral acylovir in acute herpes zoster; BMJ, 1986, vol 293, 1529–1532

SAFRIN S., CHAMBERS H.F.: Antiviral agents. In „Basic and clinical pharmacology „ 7th Edition, B. Katzung Editor, Appleton Lange Stamford Connecticut, 1998, 788–802

STROESCU V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. VI, Editura Medicală, Bucureşti, 1998, 1357–1372

TOMINACK R.L, HAYDEN F.G. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza a virus infections. Infect Dis. Clin. Noth Amer., 1987, vol I, 459–478

WHITLEY R., ALFORD C., HUSS F., BUCHANAN R.: –Viraline a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 1981, vol 20, 267–382

7. TERAPIA CU CHIMIOTERAPICE ANTIBACTERIENE ȘI ANTIFUNGICE ÎN PERIODONTOLOGIE

Aprecierea rolului și importanței chimioterapiei antibacteriene în periodontologie, pleacă de la realitatea că multe afecțiuni periodontale au o componentă patogenică (uneori esențială), dată de microorganisme patogene.

Acest fapt reiese cu claritate din clasificarea bolilor periodontale (Bartold și colab., 1998).

Boli periodontale

I) Afecțiuni gingivale

A) Gingivite asociate cu placă bacteriană

a) gingivita cronică

b) gingivita acută ulcero–necrotică

c) gingivite asociate cu afecțiuni sistemice

– gingivite pe fond discrin (hormonal)

– gingivite pe fondul nemodificării din infecția cu HIV

– gingivite pe fondul unor administrări de medicamente (ca efecte secundare medicamentoase).

B) Manifestări gingivale ale unor afecțiuni generale:

– infecții sistemice bacteriene sau virale (ex. infecția herpetică)

– afecțiuni hematologice (ex. leucemii)

– afecțiuni cutaneo–mucoase (ex. lichenul plan, gingivita descuamativă).

II) Periodontite

A) Periodontite cu debut precoce

– Periodontita prepubertală – generalizată sau localizată

– Periodontita juvenilă – generalizată sau localizată

– Periodontita rapid progresivă

B) Periodontite cu debut la vârsta adultă

– Periodontita adultului

– Periodontita refractară

C) Periodontite asociate cu factori sistemici cum ar fi:

– infecție cu HIV

– Diabet zaharat

– Afecțiuni hematologice

– Osteoporoza

Afecțiunile cronice inflamatorii ale parodontitelor marginale sunt strâns dependente de infecția subgingivală în care sunt implicați germeni patogeni aerobi și anaerobi (Moore 1987, Socranski și Haffage 1992).

Terapia antimicrobiană asociată cu măsurile de igienizare locală şi de prelucrare a rădăcinilor dentare, atunci când este cazul, este considerată esenţială în tratamentul periodontitelor cronice (Blandizzi şi colab., 1999, Gordon şi Walker, 1993).

Chimioterapia antibacteriană în afecţiuni periodontale realizează cel puţin 4 lucruri (Bollen şi Quinnynen, 1996, Blandizzi şi colab., 1999).

– Opreşte multiplicarea sau produce distrucţia florei microbiene patogene.

– Reduce mult rata de recurenţă a infecţiei periodontale).

– Previne extensia sistemică a infecţiei în faza acută a periodontitei.

– Contribuie la refacerea echilibrului microbian normal din cavitatea orală.

Măsurile de debridare locală şi igienizare asociate cu prelucrarea rădăcinilor (scaling + root planing) (SRP) strict necesare, dar efectul lor este mult amplificat de asocierea cu o chimioterapie antibacteriană eficientă.

În utilizarea **locală** de antibiotice, în periodontologie, un argument teoretic şi practic în favoarea acestei căi terapeutice este demonstraţia că la doze mici unele antibiotice pot inhiba producţia de enzime bacteriene. De exemplu, doze mici de doxicilină (comercializată de exemplu sub denumirea de **Periostat®**) reduce sinteza de colagenază de către bacterii şi astfel prin degradarea colagenului din ţesutul conjuctiv de la nivel periodontal.

În paradontopatia marginală controlul plăcii subgingivale este important. Realizarea şi utilizarea practică a unor forme ca eliberarea lentă, constantă, de chimioterapice antibacteriene la acest nivel este o problemă foarte actuală a practicii medicale. Pentru aceasta sau pus la punct mai multe forme farmaceutice şi cercetările continuă.

Dintre formele medicamentoase deja utilizate practic menţionăm:

– Gelurile cu chimioterapice

– Aplicarea de polimeri mucoadezivi, pe care sunt legate chimic prin legături slabe, ce permit o lentă eliberare unele chimioterapice etc

S-au testat şi numeroase tipuri de soluţii conţinând chimioterapia antibacteriană.

<u>Fibre polimerice ce contin chimioterapice</u>

Enumerăm unele produse medicamentoase moderne care conţin chimioterapice antibacteriene condiţionate pentru administrare în periodontite.

- TETRACICLINA fibre – ACTISITER (Alza Pharmaceuticals Palo Alto California USA)
- DOXICICLINA – ATRIDOX® (Atrix Laboratories Fort Collins Colorado USA)
- CLORHEXIDINA (antiseptic) – (film biodegradabil de gelatină) – PERIOCHIP® (Perio Product Ltd. Jerusalem Israel)
- MINOCICLINA 2% – unguent ce poate fi aplicat în pungile pioreice cu o seringă– PERIOCLINE® (Sunstar Japonia Osaka)
- METRONIDAZOL 25% – ELYZOL® (Dumex Copenhagen Danemarca).

Problema administrării de chimioterapie antibacteriene în afecţiunile gingivale şi peridonitale pune câteva probleme.

a. Probleme legate de spectru microbian şi de sensibilitatea bacteriilor implicate în aceste afecţiuni la antibiotice.

b. Probleme de farmacocinetică.

c. Probleme legate de modalitatea optimă de asociere cu alte medicamente

Cele mai frecvente utilizări sunt cele din peridontite.

Utilizarea chimioterapică antibacteriane în peridontite prezintă următoarele posibilităţi practice de utilizare, modalităţile care sunt destul de mult – şi adesea –, contradictoriu apreciate.

a) Administrarea chimioterapiei bacteriene pe cale generală.

1. Singură.
2. Asociată cu măsurile de igienizare locală.
3. Asociate și cu antiinflamatoare nesteroidale administrate pe cale generală.

b) Administrarea de chimioterapie antibacteriană locală

1. Singură.
2. Asociată cu măsuri de igienizare locală.
3. Asociată și cu chimioterapice antimicrobiene administrate pe cale generală.

c) Utilizarea locală de antiseptice cum sunt CLORHEXIDINA sau IODOPOVIDONA asociate sau nu cu chimioterapice antibacteriene sistemice.

Vom prezenta în continuare opinii și rezultate precum și scheme terapeutice de utilizare a chimioterapiei antibacteriene în periodontite.

De la început trebuie făcute mențiuni că marea majoritate a autorilor consideră obligatorie și benefică asocierea vaselor de igienizare locală cu chimioterapie antibacteriană. Asupra utilizării antibioticelor antibacteriene pe ***cale generală*** în ***periodontite*** există puncte de vedere diferite:

a. Să se administreze – singur sau asociat cu antibioterapie, antibacteriană locală.

b. Să nu se administreze în periodontitele adultului .

Noi pledăm (în acord cu datele din literatură – Bartold și colab., 1996, Ellen și Mc Culloch, 1996) pentru:

– Administrări locale de antibiotice.

– Asociat cu administrarea generală (îndeosebi în peridontitele refractare sau recurente).

În ceea ce privește acțiunea acestor bacterii s-a dovedit că placa dentară la nivelul colecției periodontale (periodontal pocket) joacă un rol în patogenia bolii. În context a căpătat importanță și eventuala acțiune a medicamentelor utilizate față de colonizarea rădăcinilor dentare de către bacteriile patogene și formarea de biofilme la suprafața acestor rădăcini. Capacitatea chimioterapicelor de a influența **adezivitatea** bacteriilor pe rădăcinile dentare joacă și ea un rol ce nu poate fi neglijat.

S-a arătat că datorită dificultăților de difuzie a antibioticelor la nivelul plăcii subgingivale, se cere ca ele să aibă o concentrație în colecțiile periodontale mult mai mare decât concentrația plasmatică.

De aici derivă și dificultatea de a atinge prin administrare pe cale generală aceste concentrații, cât și perfecționarea formelor de administrare locală a chimioterapiei antibacteriene.

În general, se poate spune că s-a testat efectul următoarelor antibiotice administrate pe cale generală în periodontite:

– Tetraciclină
– Doxiciclină
– Metronidazol
– Amoxicilină
– Amoxicilină + clavulanat de sodiu.

Pentru administrarea locală s-au realizat forme medicamentoase conținând antibiotice cum ar fi:

– tetraciclină fibre (conținând tetraciclină 25%)
– metronidazol gel 25%
– minociclina gel 2% etc.

Se adaugă spălături făcute cu soluții conținând aceste antibiotice.

Dintre antiseptice, în periodontite se utilizează local:

– clorhexidină
– iodopovidonă

Kleinfeldn şi colab., 1999, arată că 20–30% din flora implicată în periodontite este rezistentă la penicilinele de semisinteză, iar între 15–30% este rezistentă la tetracicline. Din acest punct de vedere este important să realizăm:

a) importanţa alegerii corecte a antibioticului;

b) necesitatea destul de frecventă a corectei asocieri de antibiotice;

c) corecta utilizare a tuturor posibilităţilor terapeutice (igienizare, antiseptice administrate local etc);

d) doze corecte şi durate adecvate de tratament.

Referitor la acest punct de vedere, dozele minime recomandate la adult sunt următoarele (van Winkelhof 1996 şi Kleifeldn şi colab., 1999):

– Tetraciclina (per os) 4 X 250 mg/zi (după care se obţine în fluidul crevicular gingival o concentraţie de 5–12 µg/ml).

– Metronidazol 3 X 250 mg/zi 10 zile (concentraţie în lichidul crevicular 8–10 mg/ml).

– Amoxicilina + clavulanat 500 mg X 3/zi 7–10 zile (concentraţie în lichidul crevicular de 3–4 µg/ml).

Botushanov şi colab., 1997 au arătat că în periodontitele hemoragice au obţinut rezultate bune aplicând local Clorhexidina + Prednisolon + Neomicina sulfat (sub formă de gel pentru aplicarea orală) asociat cu igienizarea şi prelucrarea rădăcinilor. S-a obţinut o scădere a indicelui de placă, a indicelui de sângerare gingivală şi a simptomelor de inflamaţie gingivală.

Una dintre formele moderne de adminstrare locală a antibioticelor la nivel subgingival este eliberarea de antibiotice de pe suport polimeric biodegradabil. Produsul modern cel mai cunoscut sub aceasta formă de eliberare a medicamentului este doxiciclina hyclat (8,5%) pe suport polimeric biodegradabil. Deşi bine tolerată eficienţa acestui produs este medie, Garrett şi colab., 1999, s-a dovedit mai mică decât a formelor cu tetraciclină fibre.

Garrett şi colab., 1999, au administrat subgingival doxiciclina hiclat 8,5% fixată pe suport polimeric biodegradabil. Tratamentul s-a făcut comparativ cu loturi de pacienţi care au primit numai SRP sau numai igienizare orală sau administrare de placebo. Tratamnetul local cu Doxiciclină (administrată local pe suport polimeric biodegradabil) s-a dovedit semnificativ superior. Rezultatele apar ca fiind superioare celor obţinute de Kamma şi colab., 1998 prin administrare sistemică (cale internă) 312, 5 mg Augmentin de 2 ori pe zi şi metronidazol (**Flagyl®**) de 2 ori/zi, timp de 10 zile.

Administrarea locală adjuvantă de doze mici de doxiciclină de 20 mg la pacienţii cu periodontopatii, timp de 9–12 luni în SUA, s-a dovedit a fi semnificativ statistic eficientă în:

– Creşterea gradului de ataşare (attachment line)

– Scăderea numărului şi mărimii pungilor cu puroi

– Reducerea sângerării.

Nu s-au observat efecte secundare, terapia fiind bine tolerată.

Lincomicina sub formă de pastă de hidroxiapatită cu lincomicină (**linco–HAP®**) a fost eficientă în aplicaţii locale la pacienţii cu parodontopatie marginală şi periodontita (Dimitrieva şi colab., 1995).

Centrul de cercetări pentru boli periodontale din Buffalo a propus şi a testat în 1997 două scheme terapeutice pentru tratamentul periodontopatiei diabetice (Grossi şi colab., 1997). Cele două scheme sunt:

1) Aplicare sistemică timp de 2 săptămâni de amoxicilina + metronizadol.

2) Aplicare locală de iodopovidonă + doxiciclină sistemic, două săptămâni.

Ambele scheme terapeutice au fost asociate cu chiuretaj mecanic şi curăţare ultrasonică. Schema a doua a dat rezultatele cele mai bune în reducerea prezenţei microbiene subgingivale şi mai ales a *Porphyromonas gingivalis*. S-a dovedit că eficienţa terapeutică la bolnavii diabetici

depinde de reducerea nivelului hemoglobinei glicozilate. În periodontita hemoragică s-au obținut rezultate bune cu un gel conținând prednison + neomicină asociate cu antisepticul clorhexidina (toate acestea există asociate în medicamentul **Neopredin®**). Tratamentul a durat 14 zile iar aprecierea eficienței cu indicele de placă Quiglley – Hein, cu indicele de sângerare gingivală Schour – Massler și cu indicele de iritabilitate gingivală Syrakov – Pissirev a arătat rezultate foarte bune timp de 60–90 zile după tratament.

Botushanov și colab., 1997, Kinane și Radvar, 1997 recomandă tratamentul infecției periodontale cu:

– Tetraciclină în fibre polimerice (25%)
– Metronidazol gel 25%
– Minociclină gel 2%

Se recomandă și suprimarea fumatului.

Davies, 1998, susține și el utilizarea fibrelor conținând tetraciclină, dar atrage atenția că plasarea corectă a acestora cere pregătire de specialitate în periodontologie.

Utilizarea gelului cu minociclină are la bază considerații teoretice și practice care arată că minociclina este mai activă decât alte tetracicline față de germenii componenți ai plăcii dentare. După o oră de la administrarea subgingivală a gelului cu minociclină 2%, concentrația minociclinei în lichidul crevicular atinge 1000 µg/ml ceea ce este de cca. 100 de ori mai mult decât MIC 90 a bacteriilor patogene implicate în mod obișnuit în afecțiunile periodontale.

În fluidul gingival crevicular se mențin concentrații de minociclină de peste 100 ±15µg/ml cel puțin 6 ore și chiar și la 48 de ore după aplicare, minociclina are concentrații capabile să inhibe bacteriile periodontopatogenice (Satomi și colab., 1987). S-au aplicat 0,5 g de gel o dată pe săptămână 4 săptămâni consecutiv. Studii clinice din Japonia, Belgia, Canada, arată eficiența acestei terapii. Și cealaltă tetraciclină nouă, doxiciclina, a fost testată cu bune rezultate în parodontite. S-au făcut comparații între administrarea locală a tetraciclinei sub formă de fibre și irigații cu soluție de tetraciclină hidroclorică constatându-se că administrarea sub formă de fibre este mult mai eficientă. Timp de 10 zile (cât se mențin fibrele) nivelul tetracilinei în fluidul crevicular este foarte ridicat depășind 1500 µg/ml (Tonetti și colab., 1990). Doxicilina aplicată în irigații subgingivale este mai eficientă decât doxicilina dată pe cale generală, dar mai puțin eficientă decât fibrele de tetraciclină.

Formousis și colab. 1998 au arătat efecte benefice ale utilizării fibrelor conținând tetraciclină hidroclorică (Actisite periodontal fiber) la pacienții cu periodontite și la care a fost izolat Porphyromonas gingivalis. Fibrele au fost menținute în spațiul din apropierea dintelui 7–12 zile după care au fost îndepărtate. S-au făcut spălături locale cu clorhexidină și s-au aplicat măsuri de igienizare locală și planizare a rădăcinii dintelui (root planning). S-a făcut densitometrie la nivelul osului alveolar la 6 luni, la pacienții care au primit tratamentul și la un lot netratat, precum și comparații la același pacient între dinți ce au primit acest tratament și alții care nu au fost tratați. Datele de densitometrie sunt net favorabile (semnificativ statistic) pentru situațiile în care s-a aplicat tratamentul sus menționat. Față de situația anterioară terapiei la lotul tratat A a apărut în 6 luni o creștere a densității osoase. La lotul netratat tendința de a continua ***pierderea de substanță osoasă*** alveolară a continuat.

Yeom și colab. 1997 au obținut rezultate favorabile prin aplicarea subgingivală în periodontite de microcapsule conținând minociclina 10 %.

În periodontite cu germeni anaerobi tratamentul 2 săptămâni cu **metronidazol** administrat local este semnificativ mai eficient decât asocierea **placebo** + debridare și curățare locală.

Rezultatele bune s-au obținut și prin administrarea de **lincomicină**.

Analizând eficiența SRP, singură față de terapia cu fibre de tetraciclină + SRP la pacienți cu periodontite recurente, Wong și colab., 1998, au luat în discuție o serie de parametri: nivelul

AST (aspartat aminotransferază din fluidul crevicular („proling depth"), nivelul de atașare, recesiunea gingivală, sângerarea gingivală și au constatat că:

– în toate situațiile există o ameliorare a parametrilor urmăriți;

– mărimea stratului de detritusuri celulare a scăzut cu 1,38 mm la 6 luni iar „gingival attachement" a câștigat în același timp 0,6 mm la pacienții ce au primit terapie cu fibre cu tetraciclină + SRP;

– posibilitatea reinfectării pungilor pioreice tratate de bacteriile existente în pungile pioreice netratate sau în lichidul crevicular nu poate fi blocată (în opinia autorilor) de această terapie.

Referitor la categoriile de pacienți cu peridontite care ar beneficia de ***asocierea antibioterapiei sistemice cu măsurile terapeutice de la nivelul cavității orale***, Van Winkelhoff și Winkel 1997 consideră că în ***periodontitele*** refractare numai la terapia locală și la pacienții cu ***periodontitele*** recent apărute această asociere este indicată.

Una dintre schemele terapeutice aplicate la pacienții cu periodontite la care s-au identificat sublingual *Actinobacillus actinomycetemicomitans* sau *Porphyromonas gingivalis* este aceea că pe lângă măsurile de curățire locală să se aplice:

– ***administrarea sistemică (per os) a asociatiei amoxicilină + metronizadol (2 g/zi), asociată cu irigatii supragingivale locale cu digluconat de clorhexidină***.

Terapia a suprimat din cavitatea orală *A. actynomycetocomitans* pentru o durată de circa 12 luni, dar nu a redus semnificativ nivelul *P. gingivalis* decât la 10 după terminarea terapiei. Testările la o lună, 3 luni sau durate mai mari arată revenirea *P. gingivalis* (la 3 luni doar 6% din cei care au primit acest tratament nu aveau *P. gingivalis* în cavitatea orală.

Muller și colab. 1998, au făcut comparație între aplicarea numai a tehnicelor de curățire sublinguală la pacienții cu periodontite cu *Actinobacillus actinomycetemicomitans* și administrarea în același tip de periodontită a terapiei cu asociația ***metronidazol*** + ***amoxicilină***, adăugate măsurilor de igienizare locală. Dacă înainte de începerea oricărei terapii, bacteria sus menționată a fost identificată în 47±3% din pacienți și în circa 64% din probele extracreviculare la 6 săptămâni după aplicarea numai a măsurilor de igienizare locală, ea era prezentă în 37% din probele subgingivale și în 55% din probele extraauriculare (adică fără a exista o diferență semnificativă statistic față de situația inițială. În cazul când măsurilor de igienizare locală li s-a adăugat administrarea de amoxicilină asociată cu metronidazol, se obține dispariția bacteriilor în peste 90% dintre pacienții tratați.

Suntem de acord cu autorii care susțin că pentru eradicarea *A. actinomycetemicomitans* din cavitatea orală asocierea terapiei cu antibiotice este obligatorie.

În tratamentul aceluiași tip de periodontite, Flemming și colab., 1998, recomandă următoarea schemă terapeutică:

– ***igenizarea locală + irigatii gingivale cu digluconat de clorhexidină + administrarea sistemică de metronidazol 1 g de 2 ori/zi per os + amoxicilină 1 g de 2 ori/zi per os.***

Terapia s-a dovedit eficientă față de *A. actynomycetocomitans*, care este suprimat din cavitatea bucală pentru 9–12 luni, dar nu și față de *P. gingivalis* care persistă (dispare doar în 8% din cazuri).

Magnusson și colab. 1994, Winkel și colab. 1999, au obținut bune rezultate în periodontite refractare induse de *A. actynomycetocomitans* și de *Porphyromionas gingivalis*, asociind măsurile de igenizare locală, tratament pe cale generală (internă cu **Augmentin®** 500/125 mg de două ori/zi).

Rezultatele obținute de Winkel și colab. 1999 sunt arătate în *Tabelul nr. 26*.

Parametrul urmărit	Grupul	Valori înainte de terapie	La 3 luni după terapie	La 6 luni după terapie	La 12 luni după terapie
PI	P	1,1 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ±0,1
	T	0,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1
BOP	P	0,5 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1
	T	0,6 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1
GI	P	1,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
	T	1,2 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
PPD	P	3,8 ±0,5	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,4
	T	3,9 ± 0,4	3 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,2
CAL	P	7,3 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,7 ± 0,4	6,8 ± 0,4
	T	7,4 ± 0,9	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,8	6,9 ± 0,9

PI = Indice de plată; BOP = Indice de sîngerare; GI = Indicele gingival;
CAL = nivelul chimic de atașare; P = placebo; T = tratament

Tabelul nr. 26. Influența terapiei cu **Augmentin®** asociată cu igenizarea locală fată de pacienții cu periodontită refractară (după WINKEL și colab., 1999)

Grupul placebo a primit numai măsurile de igenizare locală.

Efectul benefic al administrării Augmentimului pacienților cu periodontite refractare este susținut și de Collins și colab., 1993 și Haffajee și colab., 1995.

Aplicațiile locale de tetraciclină și îndeosebi de ***tetraciclină*** și de ***doxicilină*** sunt una dintre cele mai recomandate metode moderne de tratament în afecțiunile periodontale.

Tetraciclina a fost aplicată:

a) sub formă de fibre de tetraciclină aplicate local;

b) sub formă de irigații ultrasonice cu tetraciclină hidroclorică care pe lângă efectul antibacterian are și un efect benefic în condiționarea rădăcinilor dentare.

Analizând eficiența terapiei locale ce conține tetraciclină s-a dovedit că aceste fibre scad semnele de inflamație periodontală și au un efect de inhibare a colagenazei.

Diagyi 1996, consideră că asocierea acestei terapii cu administrarea de antiinflamatoare nesteroidale pe cale generală este benefică și reduce și rezistența osoasă alveolară.

Flemming și colab., 1996, recomandă păstrarea fibrelor de tetraciclină 9 zile și constată și un efect inhibitor al elastase–alpha peternoase de către aceste fibre (din lichidul crenocenease).

Kinane și Radvar, 1999, au evaluat trei sisteme de eliberare locală a chimioterapicului antibacterian la pacienți cu periodontite. Au apreciat la 6 săptămâni, 3 luni și 6 luni reducerea colecției cu detritusuri în cazurile unor cu colete persistente la pacienți cu periodontite care beneficiaseră de terapie locală de igenizare și prelucrare a rădăcinilor.

S-au utilizat următoarele protocoale terapeutice:

– ***igenizare locală sigură***

– ***igenizare + gel cu minociclină 2%***

– ***igenizare + fibre cu tetraciclină***

– ***igenizare + gel cu metronidazol 25%***

Pentru fiecare pacient după aplicarea gelului acesta a fost reaplicat la 14 zile și apoi la 4 săptămâni de la prima aplicare. Deci fiecare pacient a primit de 3 ori aplicare locală a gelului un chimioterapic antibacterian. Fibrele de tetraciclină au conținut 25% tetraciclină în fibre de etilen vinil acetat (Godson și colab. 1983). Fibrele au fost îndepărtate și înlocuite la 10 zile după prima administrare. S-au urmărit o serie de parametrii cum ar fi reducerea dimensiunilor colecțiilor cu dihitusuri,

mirlul clinic de atașare iredexul de placă, indicele gingival medificat, numărul de situsuri purulente etc. Datele obținute sunt arătate în *Tabelul nr. 27* și *Tabelul nr. 28* după KINANE și RADVAR 1999)

Terapia aplicată	MGI inițial	MGI după 6 săptămâni	MGI la 3 luni	MGI la 6 luni
Igenizare singură	2,183 ± 0,104	1,663 ± 0,118	1,558 ± 0,08	1,508 ± 0,156
Igenizare + gel cu deimo–nociclină	1,917 ± 0,149	1,238 ± 0,93	1,405 ± 0,132	1,500 ±0,11
Igenizare + fibre de tetraciclină	2,171 ± 0,113	1,158 ± 0,090	1,434 ± 0,110	1,373 ± 0,086
Igenizare + gel cu metro–nidazol	2,136 ± 0,117	1,496 ± 0,116	1,570 ± 0,091	1,504 ± 0,135
Prelevare Kruskal Walls test	. 0,439	0,061	0,692	0,352

Tabelul nr. 27. *Modificări ale indicelui gingival, modificate după aplicarea locală de chimioterepei antibacteriene* (după Kinane și Radvar, 1999).

Tratamentul aplicat	la 6 săptămâni	3 luni	6 luni
Igenizare singură	0,292 3 ± 0,198	0,544 ± 0,115	0,537 ± 0,143
Igenizare + gel cu minociclină	0,325 ±0,203	0,417 ± 0,195	0,173 ± 0,109
Igenizare + fibre cu tetraciclină	0,673 ± 0,096	0,729 ± 0,115	0,541 ± 0,214
Igenizare + gel cu metronidazol	0,404 ± 0,134	0,543 ±0,164	0,541 ± 0,214

· Nivelul de atașare a fost măsurat față de un punct arbitrar de pe un Stent ocluzal

Tabelul nr. 28. *Nivelul clinic de atașare* (după Kinane și Radvar, 1999)

Tratamentul	Initial	La 6 săptămâni	La 3 luni	La 6 luni
Igenizare singură	15,92	6,33	13,92	13,92
Igenizare + gel cu minociclină	14,29	2,39	4,76	1,19
Igenizare + fibră de tetraciclină	13,33	0	0	4
Igenizare + gel cu minociclină	17,33	1,33	9,43	9,33

Tabelul nr. 29. *Evoluția numărului de locuri cu supurație în cazul terapiei antibacteriene locale în parodontite* (Kinane și Radvar, 1999)

Numărul de situsuri suplimentare este exprimat procentual din numărul total de situsuri supuse măsurii de igenizare. În acord cu cei doi autori mai sus–menționați și noi considerăm că dintre produsele existente cu eliberare locală de antibiotice, ***fibrele din tetraciclină par a fi cele mai performante***.

Wong și colab., 1999, susțin că, deși administrarea locală de antibiotic este benefică, efectele acesteia sunt limitate de faptul că în permanență se produce o recolonizare bacteriană periodontală și subgingivală cu bacterii din gât, nas și alte regiuni învecinate cavității orale precum și cu colecțiile periodontale necurățate și în care nu s-au administrat local antibiotic antibacterian (ex., fibre de tetraciclină). Acest punct de vedere conduce la două concluzii practice:

a) Terapia cu antibiotice pe cale **generală** ar putea fi justificată nu atât ca o terapie adjuvantă celei locale periodontale cât mai ales o terapie utilă pentru eradicarea (chiar parțială) a bacteriilor din zonele de unde ele pot recoloniza spațiul periodontal

b) Nici o colecție periodontală nu trebuie rămasă debridată, necurățată și aplicată la nivelul ei terapia cu o formă medicamentoasă ce conține un antibiotic (mai ales o tetraciclină sau metronidazol).

Una dintre soluțiile terapeutice de antibioterapie pe cale **generală** în parodontopatia marginală o oferă **azitromicina**. Această macrolidă nouă semisintetică și stabilă la aciditatea gastrică. Diferențele structurale fac ca azitromicina să aibă proprietăți farmacocinetice foarte utile în ceea ce privește utilizarea în practica stomatologică.

Aceste caracteristici farmacocinetice sunt:

– o rată înaltă de trecere din sânge în țesuturile țintă (după 3 zile de tratament cu 500 mg x 3 / zi, per os, s-au detectat nivele semnificative de azitromicină în mai multe țesuturi după mai multe zile (Foulds și Johnson, 1993);

– azitromicina atinge nivele destul de ridicate pentru a fi utile terapeutic în salivă și gingie (după adminstrarea pe cale internă) (*Figura nr. 13*, după Blandizi și colab., 1999).

La 12 ore după ultima doză de 500 mg de azitromicină concentrația plasmatică a fost de 0,37 ± 0.05 mg/l, cea salivară de 2,12 ± 0.03 mg/l, cea din gingia normală 6,30 ± 0,68 mg/l, iar cea din gingia bolnavă 11,6 ±1,5 mg/l. Concentrația mult mai mare în țesutul gingival bolnav decât în plasmă este deosebit de avantajoasă terapeutic. Penetrația bună în leziunile marginale și periapicale din periodontita cronică atinge nivele cu mult mai mari decât MIC pentru bacteriile implicate în patogenia periodontală. Aceste valori sunt:

– Prevotella intermedia MIC = 0,03 mg/l

– Peptostreptococcus spp. MIC = 0,12 mg/l

– Bacteroides spp. MIC = 0,25 –2 mg/l

– Fusobacterium spp. MIC = 0,12 – 2 mg/l

– Actinibacillus actinimycetecomitans MIC = 0,25 – 2 mg/l

(Blandizzi și colab., 1999)

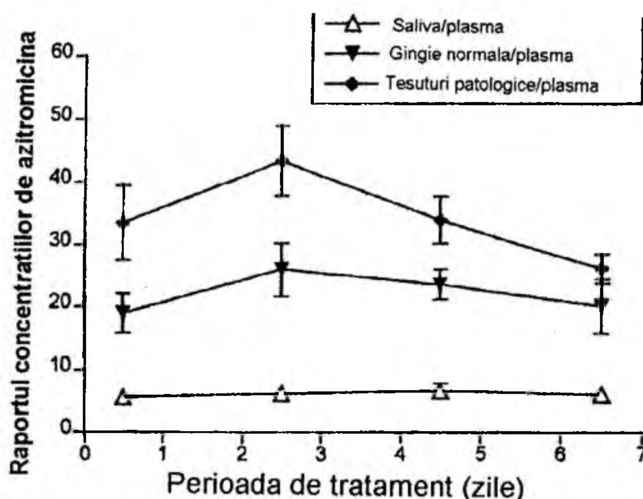


Figura nr. 13. *Raportul între concentrațiile azitromicinei în salivă, gingia nomală și țesutul periodontal patologic vs. nivelele plasmatice la pacienți stomatologici tratați cu 500 mg/zi azitromicină per os, 3 zile consecutiv și supuși chirurgiei orale la 0,5, 2.5, 4.5 și 6.5 zile după terminarea tratamentului. Fiecare punct reprezintă valoarea medie ± eroarea medie standard, obținute de la 8 pacienți* (după Blandizzi și colab., 1999)

Concentrația gingivală în gingia bolnavă mai mare decât cea din gingia sănătoasă și nivelele gingivale de zeci de ori (uneori peste 100 de ori) mai mare decât MIC pentru unele dintre bacteriile implicate în periodontite și în alte afecțiuni gingivale indică azitromicina ca pe o perspectivă nouă (considerăm mai performantă) de terapia antibiotică sistemică asociată cu măsuri locale la bolnavii cu periodontite. S-a dovedit că există o bună tolerabilitate la acest antibiotic. Structura amfifilică a azitromicinei îi permite acesteia o bună penetrabilitate în celule atingând, în macrofage și fibroblaste, nivele de 100–200 de ori mai mari decât cele din plasma sau lichidul extracelular. Se consideră că fibroblastul ar putea acționa ca un rezervor pentru acest antibiotic din care să elibereze treptat în țesutul inflamat.

Pe lânga utilizarea în parodontite, există și studii care arată că **azitromicina** a dat rezultate bune în infecții odontogenice și că este eficientă în profilaxia sau tratamentul infecției celui de-al treilea molar.

O altă schemă terapeutică se compune din administrare pe cale generală de **Augmentin®** 1 cp x 2/zi + **Flagyl®** (Tinidazol) 200 mg/zi timp de 10–14 zile pe cale generală, asociate cu măsuri de curățire și debridare locală, și de prelucrare a rădăcinilor la pacienți cu periodontită puberală și neutropenie cronică idiopatică (deci cu apărarea imunitară redusă). La 3 săptămâni după stoparea antibioterapiei Kamma și colab., 1998, constată că dintre germenii patogeni, *A. Actinomycetemcomitans* este complet eliminat de la nivel subgingival iar nivelul *Porphyromonas gingivalis* și *Prevotella intermedia* este mult redus. Și la 3, 6, 12 luni efectul terapeutic este superior față de lotul care a primit SRP.

De multe ori numai administrarea sistemică singură nu reușește să ducă la concentrații eficiente în lichidul crevicular. Astfel, studii făcute cu *Fusobacterium nucleatum* arată că 61% dintre tulpini (adică majoritatea) au concentrații de antibiotic mai mari decât cele care pot fi atinse de tetraciclină administrată pe cale generală.

Doxiciclina (vândută în SUA sub denumirea comercială **Periostat®**) este recomandată, în aplicații, timp mai îndelungat de specialiștii americani, pentru inhibarea creșterii bac-

teriilor producătoare de colagenaze la pacienții cu afecțiuni periodontale. Aplicarea locală reduce în mare măsură efectele secundare și adverse ale aplicării pe cale generală a antibioticului.

Există și date favorabile referitoare la administrarea sistemică de medicamente antibacteriene concomitent cu cea locală. Dintre rezultatele obținute menționăm:

- Eficiența gelului dentar ce conține 25% metronidazol administrat singur sau împreună cu tehnica de îndepărtare a reziduurilor și colecțiilor purulente (Awartami și colab, 1998).
- Spălături cu soluție de Tetraciclină hidroclorică 100 mg/ml (cel puțin 3 minute la fiecare administrare (Andreana 1998).

Unii autori recomandă pe lângă aplicarea locală asociată cu măsuri locale de curățire, administrarea, timp de 2 săptămâni, pe cale generală, a asocierii ***metronidazol + amoxicilină*** și au obținut:

- eliminarea florei patogene bucale (*A. actinomycetemicomitomis, P. gingivalis, P. intermedia* etc);
- reducerea maximă a leziunilor inflamatorii.

Combinarea tratamentului antibiotic general cu tratamentul mecanic local dă rezultate semnificativ statistic mai bune, decât fiecare dintre cele două modalități terapeutice aplicate separat.

Fumatul este un factor de risc pentru apariția periodontitelor și un factor de agravare a celor existente (Preber și Bergstrom 1990, Palmer și colab. 1999). Fumatul se asociază cu creșterea dimensiuniilor colecțiilor de la nivel periodontal, cu pierderea de masă osoasă și creșterea numărului de dinți pierduți. Vindecarea după diferite procedee terapeutice este redusă de fumat.

Efectul antibioterapiei locale în periodontite (gel cu minociclină 2%, gel cu metronidazol 25% și fibre cu tetraciclină 25%) este influențat negativ de fumat (*Tabelele nr. 30* și *nr. 31* după Palmer și colab., 1999). Rezultatele tratamentului cu gel cu metronidazol obținute de Ainamo și colab. 1992 la fumători sunt nesemnificative, deci practic efectul terapeutic al gelului cu metronidazol este anulat.

Tratament	Fumatori			Nefumatori		
Durata in timp de la tratament	1	2	3	1	2	3
Initial (Bazel)	5,73 ± 0,51	5,84 ± 0,43	5,69 ± 0,42	5,92 ± 0,49	6,10 ± 0,57	6,09 ± 0,75
Dupa 2 luni	4,71 ± 051	4,61 ± 0,61	4,31 ± 0,66	4,19 ± 0,63	4,25 ± 0,56	4,11 ± 0,66
Dupa 6 luni	4,61 ± 0,70	4,64 ± 0,61	4,38 ± 0,69	3,96 ± 0,37	4,27 ± 0,55	4,11 ±0,63
Modificari ia 6 luni fata de dimensiunile initiale (reducerea dimensiunilor colectiilor)	1,12 ± 0,51	1,20 ± 0,39	1,35 ±0,51	1,98 ± 0,44	1,83 ± 0,77	1,97 ± 0,6

· valorile sunt exprimate în mm

Tabelul nr. 30. *Mărimea depozitelor de detritusuri de la pacienții care au primit terapie (1) SRP, (2) SPR + metronidazol administrat sistemic, (3) SPR + metronidazol gel 25% aplicat local* (după Palmer și colab., 1999).

Grupul de bolnavi	Fumatori			Nefumatori		
Schimbari fata de nivelele initiale	1	2	3	1	2	3
Diferente intre nivelul initial de atasare si nivelul dupa 2 luni (mm)	0,26	1,32± 0,26	0,50± 0,26	0,41± 0,28	0,72± 0,25	0,34± 0,06
Diferente intre nivelul initial de atasare si nivelul dupa dupa 6 luni (mm)	0,47	0,43± 0,27	0,46± 0,25	0,53± 0,43	0,79	0,48

Tabelul nr. 31. *Modificările nivelului de atașare gingivală la pacienții fumători și nefumători tratați (1) cu SRP, (2) cu SRP + administrare sistemică de metronidazol (3) SPR + metronidazol gel 25 %* (după Palmer și colab., 1999)

Un aspect nou referitor la antibioterapia bacteriană în periodontologie este cel referitor la unele influențe pe care **această chimioterapie le poate avea asupra țesuturilor bolnave**. Ideea este de a asocia un efect al chimioterapicului asupra microorganismului patogen cu o acțiune benefică asupra celulelor umane din țesutul afectat.

În periodontite a fost observată acțiunea exacerbată a unor enzime care acționează asupra substanței fundamentale. Există o acțiune a elastazei și a colagenazei care degradează fibrele elastice și de colagen din structura substanței fundamentale. Tetraciclinele au o acțiune deosebit de utilă terapeutic și prin inhibarea acestei enzime (Selvig și colab., 1990). Doxiciclina a demonstrat (în leziuni periodontale induse experimental) capacitatea de a crește sinteza periodontală de colagen (Karimbux și colab., 1998). Tetraciclinele au la nivel local gingival și periodontal un efect **antiinflamator și anabolic**.

În aprecierea efectului benefic al chimioterapiei sistemice în periodontite, Lee și colab., 1997, precum și alți autori, consideră că este strict necesar să luăm în considerație atât efectul direct de reducere a numărului de bacterii patogene la nivel perigingival, cât și pe cel indirect, de reducere a activității unor enzime implicate în patogenia periodontitelor. Este notabil **efectul doxiciclinei și tetraciclinei de reducere a activității colagenazei și alfa–1–proteinazei**.

Este de observat că, și alți factori care stimulează proliferarea celulară și cresc capacitatea de reparare tisulară, s-ar putea adăuga în viitor ca o componentă terapeutică alături de chimioterapia locală și generală antibiotică și antiinflamatoare și alături de SRP.

Astfel, o serie de factori de creștere, cum ar fi PDGF BB și „insulin–like factor“ (IGF1), au capacitatea de a stimula atât regenerarea ligamentului periodontal, cât și creșterea osoasă în leziunile periodontale experimentale la animal (Giannobile și colab. 1996, Park și colab. 1995).

Minociclina aplicată local periodontal are un efect stimulator al sintezei de țesut conectiv și a formării de masă osoasă (Schneir și colab., 1990). Faptul că minociclina a dovedit, în modele experimentale, că poate stimula sinteza de colagen la animale diabetice, este deosebit de important deoarece diabetul zaharat este adesea asociat, și implicat, în patologia afecțiunilor periodontale.

Fibroblaștii din țesutul conectiv periodontal par a fi celulele cele mai importante, elemente cheie în procesele regenerative de la acest nivel.

Eficiența antibioterapiei sistemice în tratamentul periodontitelor depinde de cel puțin trei factorii:

1) natura și sensibilitatea germenilor;
2) structura chimică a medicamentului;
3) particularități farmacocinetice ale regiunii periodontale și gingivale;
4) corecta administrare (doze, interval de timp dintre doze, cale de administrare etc).

Mulți autori (Kornan și Karl, 1982, Slats și Rosling, 1983, Gordon și colab., 1990) au arătat că administrarea adecvată a antibioterapiei sistemice este benefică și indicată îndeosebi în:

– periodontitele rapid progresive;

– periodontitele refractare;

– periodontitele cu debut precoce.

Haffargee şi colab. 1996, Feres şi colab. 1999, au arătat că este importantă şi adaptarea chimioterapiei antibacteriene la natura florei microbiene pe care o găsim la nivel periodontal la pacientul respectiv. Ei dau exemplu tetraciclina care este indicată în cazul periodontitelor cu *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. firsythus* etc.

Comparativ cu asocierea amoxicilina + ac. Clavulanic (**Augmentin®**, **Amoxiklav®**) mai indicată pentru administrarea sistemică în periodontite cu *A. actinomyceticomitans*. Acest fapt conduce la ideea de a efectua mult mai frecvent – şi cel puţin în toate cazurile de periodontite refractare şi rapid progresive, precum şi la cele cu debut precoce – determinări microbiologice (azi destul de rar practicate). Un fapt legat de condiţiile locale, de farmacocinetica, dar şi de condiţiile în care îşi desfăşoară activitatea local germenii implicaţi în patogenia periodontitelor, este efectul protector pe care îl are biofilmul de la nivel local faţă de acţiunea antibioticului asupra germenilor bacterieni. Hoyle şi Costerton,1990, Costerton şi colab., 1995, arată o rezistenţă microbiană la chimioterapia de câteva sute de ori mai mare atunci când bacteria se găseşte în biofilm.

Durata tratamentului sistemic cu chimioterapice antibacteriene este de asemenea importantă. Haffajee şi colab. 1995, susţin că terapia sistemică cu tetracicline nu trebuie să fie mai scurtă de trei săptămîni. Considerăm că nici terapia cu Augmentin sau cu alte chimioterapice nu trebuie să fie mai scurtă de 15 zile.

Dozele sunt şi ele importante pentru eficienţa terapiei. Astfel, în cercetările lor, Ferres şi colab., 1999, au arătat că o doză de numai 100 mg/zi per os de doxiciclină nu poate produce decât modificări minime în flora microbiană subgingivală.

Se pune tot mai mult accentul pe utilizarea unor antibiotice ce inhibă formarea de biofilm (*Figura nr. 14*, după Rupp şi Hamer).

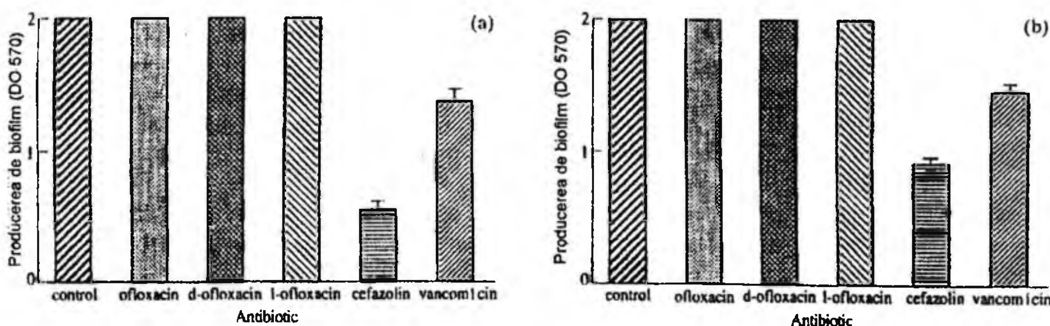


Figura nr. 16. *Efectele antibioticelor asupra producerii de biofilm de către tulpini de S. epidermidis a) SE5 şi b) RP62A. Cefazolina şi vancomicina scad semnificativ elaborarea biofilmului, în timp ce fluorochinolonele testate nu au efect semnificativ* (după Rupp şi Hamer, 1998)

În tratamentul sistemic al periodontitelor, Burns şi colab., 1999, susţin că doxiciclina are unele avantaje faţă de tetraciclină. Cele trei avantaje enumerate sunt:

– mai marea liposolubilitate;

– $T_{1/2}$ mai lung;

– efecte secundare gastrointestinale mai reduse;

– o influenţă mai mică pe care o au alimentele faţă de absorbţia doxiciclinei comparativ cu cea a tetraciclinei;

– o acţiune de inhibare a unor metaloproteinaze.

În tratamentele regenerative periodontale se utilizează o gamă tot mai largă de membrane sau matrici biodegradabile, dar se asociază practic întotdeauna şi un chimioterapic antibacterian. Sculean şi colab., 1999, au utilizat matricile de tip ENAMEL MATRIX PROTEINS (EMP) în tratamentul regenerativ periodontal şi au administrat ca antibiotice amoxicilina şi metronidazol zilnic în primele 10 zile după intervenţia chirurgicală.

Un aspect al terapiei periodontale îl constituie utilizarea membranelor bioresorbabile care nu cer intervenție chirurgicală pentru a fi înlăturate din locul unde au fost plasate. Se utilizează membrane de colagen bovin sau de copolimer al acidului polilactic (PGA PLAR). În aceste situații în care se aplică astfel de membrane, Matison și colab., 1998, au arătat că este benefică condiționarea suprafeței radiculare cu o soluție de tetraciclina 50 mg/ml.

Rosen și Reinolds, 1999, au utilizat aplicarea ***in situ*** a unei bariere de poli (AL–lactida) și a unui amestec de os demineralizat (DFDBA)+ sulfat de calciu + tetraciclină în proporție de 7:2:1 pentru tratamentul defectelor de bifurcare intraosoase ale dintelui. Autorii consideră rezultatele obținute superioare altor metode mai tradiționale de tratament. 5a–dihidrotestosteronul (DHT) stimulează puternic refacerea osoasă și a țesutului conectiv. Conversia testosteronului la DHT este puternic crescută în fibroblaștii din gingia inflamată.

Soory și Virdi 1999 au urmărit efectul factorilor de creștere TGF și PAGF (singur și în combinație cu minociclina asupra metabolismului testosteronului și 4 androsteronului în fibroblastele gingivale umane și au constatat că minociclina amplifică cu 18 % formarea de DHT și crește cu 39 % și respectiv cu 35 % efectul TGF– beta la nivel fibroblastic (*Figura nr. 15* și *Figura nr. 16*, după Soory și Virdi 1999).

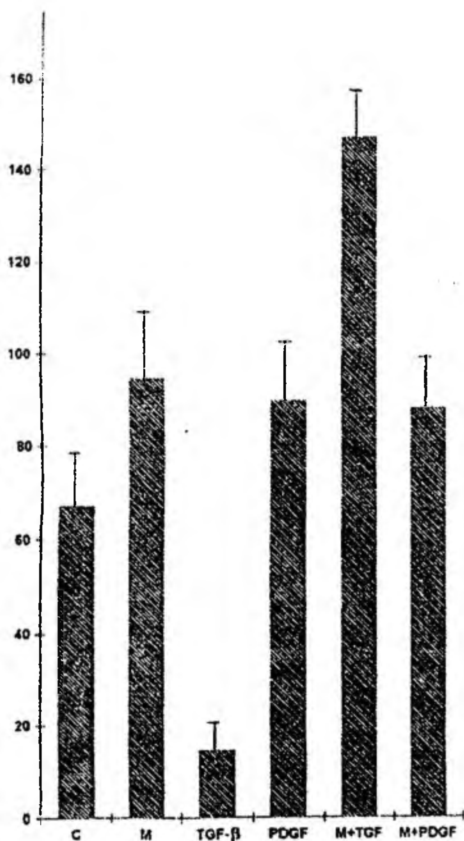


Figura nr. 15. *Metabolizarea ^{14}C-testosteronului la 4-androstendion de către fibroblaștii gingivali ca răspuns la minociclină (M), TGF-β și PDGF* (după Soory și Virdi, 1999)

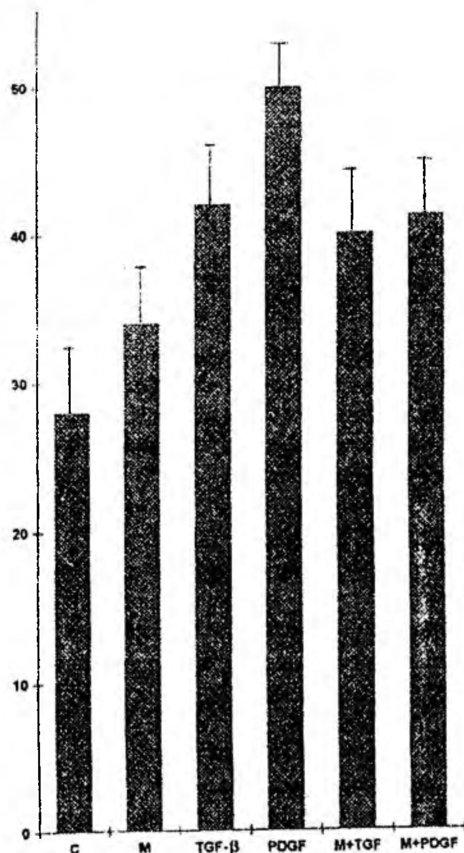


Figura nr. 16. *Metabolizarea ^{14}C 4-androstendion la DHT ca răspuns la minociclină (M), TGF-β și PDGF* (după Soory și Virdi, 1999)

TGF–beta crește sinteza de țesut de granulație și volumul țesutului conectiv, precum și angiogeneza. Acest fapt îl recomandă pentru terapia în periodontite în asociere cu minociclina sau alte tetracicline. Tetraciclinele mai au încă un efect benefic în afecțiunile periodontale și anume, stimulează activitatea fosfatazei alcaline și aceasta crește formarea de osteoblaști (Sasaki și colab., 1991).

Comparând eficiența a trei tipuri de terapie locală în cazul pungilor pioreice persistente la pacienții cu periodontite după 6 luni, Kinane și Radvar, 1999, au constatat următoarele:

Îmbunătățirea parametrilor clinici a fost semnificativ mai bună la primele 3 loturi:

1 – tetraciclina fibre 25% + SRP
2 – metronidazol gel 25% + SRP
3 – minociclina gel 2% + SRP
4 – SRP

Reducerea dimensiunii pungii purulente a fost:

Lot I – 1,38 mm
Lot II – 0,93 mm
Lot III – 1,10mm
Lot IV – 0,71 mm

Se constată că fibrele de tetraciclină administrate în pungile pioreice sunt, în această situație, superioare celorlalte tipuri de terapie. Evaluarea s-a făcut la 6 luni după instituirea tratamentului.

Abcesele acute periapicale

Sunt o problemă destul de frecventă în practica stomatologică. Deși dentina, ca și pulpa dentară, au mecanisme de apărare față de infecția bacteriană, există situații în care această apărare este depășită și apar abcesele periapicale. Uneori ele se însoțesc și de leziuni osoase (Solomon și colab, 1995). Populațiile de bacterii aerobe și facultativ anaerobe joacă un important rol în această direcție. Cele mai întâlnite specii bacteriene în astfel de infecții sunt: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella, Porphyromonas* etc. În cazul tratamentului chimioterapic antibacteian al acestor infecții, capacitatea de penetrare în țesuturi a chimioterapicelor este esențială.

În ultimii ani opiniile autorilor converg către a considera **azitromicina**, macrolid nou cu structură azalidică, care este activ și față de germeni G+ și G– și față de aerobi dar și față de anaerobi. Este considerat cel mai bun tratament în aceste abcese. Acest antibiotic este și foarte bine tolerat de pacienți (Boulds și colab., 1990). Ea atinge cu ușurință concentrații mai mari decât CMI pentru germenii implicați în infecțiile periapicale.

Adriansen, 1998, a arătat că doze de 0.5 g de azitromicină/zi, adminisitrate timp de 3 zile, realizează vindecarea a peste 90% dintre abcesele periapicale. La doza respectivă, Malizia și colab. au arătat că în gingie și în regiunea periapicală se ating concentrații de peste 6,47 mg/g. În spectrul de acțiune a azitromicinei intră practic toate bacteriile implicate în infecții periapicale. Rezultate bune a dat și tratamentul cu amoxiklav (amoxicilină + acid clavulanic) 675 mg/8ore, 7 zile. Numărul de efecte adverse este semnificativ mai mic în cazul azitromicinei iar durata tratamentului mai redusă. Comparând azitromicina cu ***spiramicina*** s-a găsit că azitromicina vindecă 97% dintre abcesele periapicale pe când spiramicina numai 73%.

A 4-a variantă terapeutică este utilizarea unei chinolone noi, Tosufloxacina 150 mg per os, la 8 ore, timp de 7 zile. Această chinolonă nouă (puțin utilizată în țara noastră) dă o rată de vindecare a abceselor periapicale de 90% (sau puțin peste 90%). (Sasaki și colab, 1995).

Este deosebit de interesant faptul că terapia afecțiunilor periodontale a solicitat interes încă din antichitate. În medicina tradițională chineză există date ce atestă că, încă în urmă cu 4000 de ani, se foloseau diferite produse vegetale în afecțiuni periodontale. Unele produse vegetale sunt și azi utilizate în acest domeniu terapeutic. Studiile moderne au arătat că unii dintre produșii vegetali au fie acțiuni antibacteriene, fie efecte antiinflamatoare, fie acțiuni de influențare a apărării locale antiinfecțioase.

Un exemplu îl constituie planta ***Sentellaria baicalensis*** (Huang–Chin) care se utilizează de câteva mii de ani în tratamentul infecţiilor periodontale (Cao şi Sun, 1988). Această plantă are acţiuni deosebit de utile cum ar fi:

– activarea unor limfocite;
– stimularea fagocitozei la nivelul PMN;
– scăderea permeabilităţii capilare ;
– efect antiinflamator.

Cao şi Sun, 1998, arată că extractul din rădăcinile acestei plante inhibă creşterea unor bacterii ca *P. aeruginosa*, *S. dysenteriae*, *C. diphteriae* şi unele tulpini de *S. aureus*. Chen, 1974, a arătat că unii *S. aureus* rezistenţi la alte antibiotice sunt sensibili la unele extracte din plante utilizate în medicina tradiţională chineză.

Fără a avea utilizare în medicina europeană sau americană, tratamentele tradiţionale chineze nu sunt lipsite de eficacitate. Zhang şi colab., 1992, au raportat eficienţa unui astfel de preparat, numit Guchiwan (GCW), la pacienţii cu periodontite. Atât indicele gingival (GI) cât şi periodontal (PDI) se ameliorează semnificativ la lotul de pacienţi, pe lângă măsurile de curăţire supra şi subgingivală.

Analizând perspectivele şi dezvoltarea periodontologiei în secolul al XXI-lea, Vandersall, 1998, considera că principalele direcţii în care se va evolua în primul sfert al secolului abia început vor fi:

– utilizarea terapeutică locală a factorilor de creştere şi diferenţiere;
– folosirea agenţilor de biomodificare a rădăcinilor dentare;
– administrarea locală de medicamente antimicrobiene;
– se apreciază că după 2025 – 2030 cunoştinţele fundamentale noi vor duce la noi căi de abordare a afecţiunilor periodontale.

Considerăm că antibioterapia antibacteriană şi antifungică utilizată în practica terapeutică din periodontologie vor cunoaşte în următoarele decenii mari progrese atât sub aspectul naturii chimice a moleculelor de medicament, cât şi a formelor farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

ADRIENESSEN CF–Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co–amoxiclav in the Treatment of acute periapical abcesses. J. Intern. Med. Res, 1998, vol 26, p 257–265

ANDREANA S. – A combined approach for treatment of developmental groove associated periodontal defect, J. Periodontol. 1998, 69, 601–607

AWARTANI F.A., ZULGARNAIN B.J. – Comparison of the clinical effects of subgingival application of metronidazol 25% gel and scaling in the treatment of adult periodontitis., Quintescence Intern. 1998, 29, 41–48

AINAMO J., LIE T., ELLINGSEN B. H., HANSEN B.F., JOHANSSON L.A., KARING T., KISCH J., PAUNIO K., STOLZE K.– Clinical response to subgingival application of a 25 % metronidazol gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontites, J. Clin. Periodontol, 1992, 19, 723–729

BARKHODAR R.A., WATANABE L.G., MARSHALL G.W., HUSSAIN M.Z. _ Removal of intracanal smear by aloxycycline in vitro, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontics, 1997, 84, 420–423

BARTOLD P.M., SEYMOUR G.J., CULLIMAN M.P.I., Westerman I.B. – Effect of increase community and professional awarenwss of plaque control in the management of inflammatory periodontal diseases, Int. Dental. J. 1998, 48, Suppl. 1, 282–299

BLANDIZZI C., MALIZIA T., LUPETTI A., PESCE D., GABRIELE M., GIRCA M.R., CAMPA M., DE TACEA M., SENESI S. – J. periodontol. 1999, 70, 960–966

BOLLEN C.M., QUINNYNEN M. – Microbiological response to mecanical treatment in combination with adjunctive therapy, J. Periodontol. 1996, 67, 1143–1158
BOTUSHANOV P., VELCHEVA M., ZARANKOVA V., PECHLIVANOVA E., TASHEVA A. – Treatment of hemoragic periodontitis using neopredin, Folia Medica 1997, 39, 59–64
BOULDS G, SHEPHARD RM, johnson RB, The phamacokinetics of azitromycin în human serum and tissues. J.Antimicrob. Chemother, 1990, vol. 25 (supplA) p. 73–82
BRISKO C.H. – Non–surgical packet therapy: Pharmacotherapeutics, Ann. Periodontol. 1996, 1, 491–566
BURNS F., STOCK M., GRAY R., PATERSON C. – Inhibition of purified collagenase from alkaline–burned rabbit corneas, Invest. Ophtalmol. Visual sci., 1989, 30, 1569–175
CAO C.F., SUN X.P. – Herbal medicine for periodontotal diseases, International Dental Journal, 1998, 48 (Suppl. 1), 316–322
CHEN H. C. – New Pharmacology , 10th ed., 131–132. Beijing: People's Health Publisher, 1974
COLLINS J.G., OFFNBADER S., ARNOLDS R.R. – Effects of a combination therapy to eliminate Porphyromonas gingivalis in refractory periodontitis, J. Periodontol. 1993, 64, 988–1007
COSTERTON J.W., LEWANDOWSKI Z., CALDWELL D.E., KARBER R.D., LAPPIN–SCOTT H.M. – Microbial biofilms, Ann. Rev. Microbial, 1995, 49, 711–745
DIAGGIO E.G. – Medications as risk factors for periodontal disease, J. Periodontol., 1996, 67 (Suppl. 10), 1055–1059
ELLEN R.P., McCULLOCH C.A. – Evidence versus empiricism: Rational use of systemic antimicrobials for treatment of periodontitis, Periodontology2000, 1996, 10, 29–44
FERES M., HAFFLAJEE A.D., GONCALVES C., ALLARD K.A., SOM S., SMITH C., GOODSON J.M., SOCRANSKI S.S. – Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). J. Clin. Periodontol., 1999, 26, 775–783
FLEMMING T.F., MIALIAN F., KARDI H., KLAIBER B. – Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicylin in patients harboring Actinobacterium actinomycetemicomitans or Porphyromonas gingivalis, J. Clin. Periodontol. 1998, 25, 380–387
FLEMMING T.F., MIALIAN E., KOPP C., KARCH H., KLAIBER B. – Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on Actinobacillus actinomycetimemitans and Porphylomonas gingivalis on intraoral habitats; J. Clin. Periodontol. 1998, vol. 25, 1–10.
FLEMMING T.P., WEINACHT S., RUDIGER S., RUMETSCH M., JUNG A., KLAIBER B. – Adjunctive controlled topical aplication of tetraciclyn HCl in the treatment of localized persistent of recurent periodiontitis. Effects on clinical parameters and elastase–alpha–proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid, J.Clin. Periodontol. 1996, 23, 914–921
FOULDS G., SHEPHERD R.M., JHONSON R.B.: The Pharmacokinetics of azithromycinin human serum and tissues. J. Antimicrob. Chemother., 1990, 25, (Suppl.), 73–82
FOURMOUSIS I., TONETTI M.S., MOMBELLI A., LEHMANN B., LANG N.P., BRAGGER U. – Evaluation of tetracycline fiber the rapy with digital image analisis, J. Clin. Periodontol. 1998, 25, 737–745
GARRETT S., JOHNSON L., DRISKO C.H., ADAMS D.F., BANDT C., BEISWANGER B., BOGLE C., DONLY K., HALLMIN W.W., HACOCK E.B., HANES P., HAWLEY C.E., KIGER R., KILLOY W., MELLONING J.T., POLSON A., RAAB F.J., RYDER M. – Two multicenter studies evaluating locally delivery doxicyclin hyclate (placebo, control, oral hygiene and scaling and root planing in treatment of periodontitis, Periodontol. 1999, 70, 490–503
GIANNOBILE N.V., HUNANDEZ R.A., FINKELMAN R.D. – Comparative effects of platelet–derived growth factor insulin–like growth factor individually and in combination of periodontal regeneration in Macaca fascicularis, J. Periodontol. Res., 1996, 31, 301–312
GODSON J.M., HOLBOROW D., DUNN R.L., HOGAN P.E., DUNHAM S. – Monolithic tetracicline contineng fibers for controled delivery to periodontal pockets., J. Periodontol. 1983, 54, 575–579
GORDON J., WALKER C., HOVLIARAS C., SOCRNSKI S. – Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24 month results, J. Periodontol, 1990, 61, 686– 691
GORDON J.M., WALKER C.B. – Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease, J. Periodontal. 1993. , 64, suppl. , 760–771

GREENSTEIN G., CETON J. – Periodontal disease activity a clinical assesment. J. Periodontol. 1990, vol. 61, p. 543–552.
GREENSTEIN G., POLSON A. – The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review, J. Periodontol. 1998, 69, 507–520
GROSSI S.G., SKREPCINSKI F.B., DeCARO T., ROBERTSON D.C., HO A.W., DUNFORFD R.G., GENCO R.J. – Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin, J. Periodontol. 1997, 68(8), 713–719
HAFFAJEE A.D., DIBART S., KENT R.L.Jr., SOCRANSKI S.S – Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive syncronically administrated agents in the treatment of periodontal infections, J. Clin. Periodontol. 1995, 22, 618–627
HOYLE B.D., JASS J., Costerton J.W. – The biofilms glycocalyx as a resistence factor, J. Antimicrob. Chemotherap., 1990, 26, 1–6
KALDAHL W. B., JOHNSSON G.K., PATIE K.D., KALKWARF K.L. – Level of cigatette consumption and response to periodontal therapy, J. Periodontol., 1996, 67, 675–681
KAMMA J.J., LYDIKALIS N.A., NAKOU M. – Subgingival microflora and treatment in prepuberal periodontitis associated with chronic idiopatic neutropenia, J. Clin. Periodontol. 1998, 25, 759–765
KARIMBÜX N.Y., RAMAMURTHY N.S., GOLUB L.M. NISHIMURA I. – The expression of collagen I and XII in RNAS in porphyromonas gingivalis–induced periodontites in rats: The effect of doxycyclin and chemically modified tetracyclyn. J. Periodontol, 1998, 69, 34–40
KILLOY W.J. – Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials, Int. Dent. J. 1998, 48, suppl. 1, 305–315
KINANE D.F., RADVAR M. – A six month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontol. Pockets, J.Periodontol. 1999, 70, 1–7
KLEIFELDER J.W., MULLER R.F., LANGE D.E. – Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients., J.Clin. Periodontol. 1999, 26, 347–351
KORNAN K.S., KARLL E. H. – The effect of long–term low–dose tetracycline therpy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis, J. Periodontology, 1982, 53, 604–610
Le GOLF A., BUNETEL L., MOUTON C., BONNAURE – MALLE M. – Evaluation of root canal bacteria and their antimicrobial susceptibility in teeth with necrotic pulp, Oral Microbiology Immunology, 1997, 12, 318–322
MALIZIA T, TEGADA MRR, GHELARDI E,–Periodontal tissue disposition of azythromcin. J. Periodontal, 1997, vol 68, p1206–1209
MAGNUSSON L., LOW S.B., McARTHUR W.P., MARKS R.G., WALKER C.B., MARURKIAK J., TAYLOR M., PAGETT P., JUNG J., CARK W.B. – Treatment of subjects with refractaryperiodontal disease, J.Clin. Periodontol., 1994, 21, 628–637
MOORE WEC. – Microbiology of periodontal disease. J. Periodontol. RCS 1987, 22
MULLER H.P., HEINECKE A., BORNEFF M., KLENCKE C., KNOPF A., POHL S., – Eradication of Actinobacillus actinomycetemicomitans from the oral cavity in adult periodontitis, J. Periodontal. Res. 1998, 33, 49–58
NG V.W., BISSADA N.F. – Clinical evaluation of systemic doxycicline and ibuprofen administration as as adjunctive treatment for adult periodontitis, Periodontology 1998, 69 (7), 772–776
PAGE R., SCHROEDER H.E. – Periodontitis in man and other animals, Karger (Base) 1981, 21–85
PALMER N., MARTIN M. – An investigation of antibiotic prescribing by general dental practitioners: a pilot study., Primary Dental Care 1998, 5, 11–14
PALMER R. M., MATTHEWS J. P., WILSON R. F. – Non surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazol in smokers and non–smokers, Clin Periodontol, 199, 26, 158–163
PARK J. P., MATSUURA M., HAN K.Y. – Periodontal regeneration in class III Miller of beagle dogs using guided tissue regeneration therapy with platelet derived growth–factor, J. Periodont., 1995, 66, 462–472
PREBER H., BERGSTROM J. – Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy, J. Clin. Periodontol, 1990, 17, 324–328

RIEP B., PURUCKER P., BERNIMOULIN J.P. – Repeated local metronidazole–therapy as adjuvant to scaling and root phaming in mashitenance patients;J. Clin. Periodotol. 1999, vol. 26, p. 710–715.

SASAKI T., KANEKO H., RUMAMURTHY N.S., GOLUB. L.M. – Tetracycline administration restore osteoblast structure and function during experimental diabetes, Anat. Rec., 1991, 231, 25–34

SATOMI A., URAGUCHI R, NOGUCHI T., TSHIKAVA E., TANARU H., KITAMURA M., Minocycline HCl concentration in periodontal pockets after administration of LS007, J. Jpn. Assoc. Periodontol., 1987, 29, 937–943

SCHNEIR M., RAMAMURTHY N.S., GOLUB. L. – Minocycline treatment of diabetic rats noemale SCS skin collagen production and mass, Matrix. Coll. Rel. Res., 1990, 10, 112–113

SELVIG K.A., WILVENS R. E., FITZMORRIS L. – Scanning electron microscopic observations of cell population and bacterial contamination of membranes used for guidett tissue regeneration healing, J. Periodontol., 1990, 61, 515–525

SLATS J., ROSLING B.G. – Supression of the periodontopathic microflora on localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline, J. Cli. Periodontol.. 1983, 10, 465–486

SLOTS J. GENCO R.J. – Block pigmented Bacterioides species Capnocytoplaga species, Actinobacillus actinomycetamitas on human periodontol disease: virulence factor on colonization surrival and tissue destruction; J. Dental Res. 1984, vol. 63, p. 412–421.

SOCRANSKI S.S., HAFFAGE A.D. – The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts, J. Periodontol. 1992, 63, 322–331

SOLOMON C, CHALFIZ H, KELLERT M, –The endodontic–periodontal lesion –a rational approach on treatment . J. Am.Dent. Assoc, 1995, vol 126,p473–479

SOORY M., VIRDI H. – Implication of Minocycline, Platelet–derived Growth Factor and Transforming Growth Factor–Beta on inflammatory Repair Potential in the Periodontism, J. Periodontol, 1999, 70, 1136–1143

STEENBERGHE van D, ROSLING B., SODER P. O, LANDRY R.G., van der Velden U., Timmerman M.F.T., Mc Carthy E.F., Vandenhoven G., Writers C., Wilson M., Matthews J., Newman H. N. – A 15 month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis, J.Periodontol., 1999, 70, 657–667

STOLTS J., van WINKELHOFF A. – Antimicrobial therapy in periodontitis, J.Calif. Dental. Assoc. 1993, 21, 51–56

TONETI M., CUGINI M.A, GOODSON J.M. – Zero order delivery with periodontal placement of tetraciclin loaded ethylene vinyl acetat fibers, J. Periodont. Res. 1990, 25, 243–249

VANDERSALL D.C. – Periodontics in the next millenium, Dental Clinics of North America. 1998, 42 (3), 543–560

WALKER C.B. – Selected antimicrobial agents mechanisms of action, side effects and drug interactions, Periodontology 1996, 10, 12–28

WINKEL E.G., van Winkelhoff A.J., Barendrecht D.S., vander Weijden U. – Clinical and microbiological effects of innitial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis, J.Clin. Periodontol. 1999, 461–468

WINKELHOFF A.J., WINKEL E.G. – Systemic antibiotic therapy on severe periodontitis; Curr. Opinion Periodont. 1997, 35–40.

WONG M.Y., CHIA–LIN LU, CHEING–MEI LIN, HOU L.T. – Microbiological Response of Localized sites with Recurrent Periodontitis in Maintenance Patients Treated with Tetracycline Ester S., J. Periodontol., 1999, 70, 861–868

ZHANG J. Z., YANG X.X., TONG Y.H. – Clinical study on using Guchivan and spiromycin to treat periodontal disease, Chinesse J. Integrated Chinesse and Western Medicine, 1992, 12, 83–85

8. CHIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIFUNGICĂ ÎN CHIRURGIA MAXILO-BUCO-FACIALĂ ȘI ORALĂ

Datorită multitudinii tipurilor de afecțiuni chirurgicale de la acest nivel și datorită particularităților regiunii, atât aplicarea corectă a farmacoterapiei infecției bacteriene, cât și chimioprofilaxia acestei infecții pune probleme. La aceasta se adaugă lipsa de unanimitate a punctelor de vedere a specialităților asupra schemelor farmacoterapeutice ce trebuie adoptate. Vom prezenta, în continuare, punctele de vedere cele mai susținute de datele din literatură.

Problema profilaxiei cu antibiotice a infecției bacteriene se pune în destul de numeroase situații în chirurgie, depășind deci sfera chirurgiei maxilo–buco–faciale și orale. În 1992, în SUA, infecțiile post operatorii au produs, în mod direct, 3250 de morți și au contribuit la alte aproape 10.000 de decese. Ne aflăm în etapa în care, în diferite ramuri chirurgicale, se discută tot mai mult și se caută să se elaboreze norme de aplicare a profilaxiei cu antibiotice a infecției operatorii.

Enumerăm, în continuare, principiile generale ale profilaxiei antibacteriene în chirurgie, principii valabile și în cazul chirurgiei din domeniul stomatologiei.

a) Antibioticul trebuie să cuprindă în spectrul său germeni patogeni implicați în mod curent în infecții postoperatorii.

b) Antibioticul trebuie să fi probat această eficacitate în trialuri clinice anterioare și trebuie să ajungă în regiunea unde s-ar putea produce bacteriilor concentrații semnificativ mai mari decât MIC.

c) Profilaxia cea mai scurtă (în mod ideal cu o singură doză de antibiotic) trebuie aleasă ori de câte ori este posibil.

d) Atunci când există posibilitatea de a alege între mai multe medicamente cel mai puțin costisitor și cel cu cele mai reduse efecte secundare și adverse va fi ales.

La aceste principii generale s-ar mai putea adăuga faptul că administrarea în scop profilactic a unei singure doze sau a unui număr cât mai mic de doze, reduce riscurile apariției rezistenței bacteriene la antibiotic. În continuare, prezentăm greșelile care duc cel mai frecvent la eșecul chimioprofilaxiei antibacteriene în chirurgie.

a) Alegerea inadecvată a chimioterapicului antibacterian.

b) Alegerea inadecvată a momentului administrării (cu prea mult timp înaintea intervenției sau prea aproape de acesta).

Se admite, în general, că următoarele grupe de pacienți au un potențial risc și trebuie urmăriți cu grijă de medicul stomatolog, atunci când au nevoie de un tratament stomatologic:

Afecțiuni cardiovasculare
– Insuficiență cardiacă
– HTA
– Infarct miocardic recent
– Endocardită bacteriană
– Valvulopatii diverse
– Proteze valvulare
– Aritmii cardiace
Afecțiuni respiratorii
– Insuficiența respiratorie obstructivă sau restrictivă
Diabet zaharat (tip I sau tip II)
Afecțiuni psihiatrice
– Psihoze
Sindroame de imunodeficiență
– HIV
Transplantul de organ
Sarcină
Vârste extreme

Vor fi luate în discuție:

a) Profilactizarea apariției endocarditei bacteriene după intervenții chirurgicale în sfera stomatologică (îndeosebi extracția dentară);

b) Administrarea de chimioterapice antibacteriene în chirurgia ortognatică;

c) Chimioterapia și chimioprofilaxia infecțiilor în chirurgia celui de al treilea molar;

d) Utilizarea chimioterapiei antibacteriene în implantologie;

e) Alte situații în care se utilizează această farmacoterapie în chirurgia maxilo–buco–facială.

În 1999, Societatea Franceză de Anestezie și Reanimare a emis următoarele norme și reguli în ceea ce privește antibioprofilaxia în chirurgie, care se aplică și în chirurgia maxilo–buco–facială (îndeosebi în cea a traumatismelor) și cea ortopedică. **Obiectul antibioprofilaxiei afirmat permanent pentru toate ramurile chirurgiei este acela de a se opune proliferării bacteriene și de a diminua riscul infecției post operatorii.** Antibioprofilaxia trebuie să se adreseze unei sau unor specii bacteriene cunoscute ca fiind cele mai implicate în producerea infecțiilor post operatorii în domeniul chirurgical respectiv.

Andrivon și colab., 1999, arată că protocolul de antibioterapie trebuie, în mod obligatoriu, să aibă în cadrul lui un medicament care să fie activ față de țintă sau țintele principale bacteriene. Antibioprofilaxia trebuie să preceadă obligatoriu actul chirurgical, cu cel puțin o oră – o oră și jumătate și ori de câte ori va fi nevoie (starea pacientului cerând-o), se va putea da și pe cale intravenoasă. Durata antibioprofilaxiei trebuie să acopere întotdeauna perioada operației și uneori și în următoarele 24 de ore. Numai în unele cazuri 48 de ore. ***Prezența drenajului în focarul operator nu poate înlocui antibioprofilaxia.*** Aceiași autori arată că nu se va face antibioprofilaxie suplimentară în momentul îndepărtării sondelor sau drenurilor. Aceste reguli de care este indicat să se țină seama sunt:

– caracterul ambulator al unor intervenții chirurgicale (caz destul de frecvent în practica stomatologică) nu modifică protocoalele de antibioterapie și nici necesitatea acesteia;

– doza primă administrată (în cazul antibioterapiei cu mai multe doze) = doza de atac trebuie să fie în general dublă față de celelalte doze.

Există suficiente situații când o singură administrare (doză unică) oferă o antibioprofilaxie suficientă, cu două condiții esențiale:

a) doza să fie suficientă și administrată la distanțe adecvate de începerea actului chirurgical;

b) chimioterapicul antibacterian să fie bine ales.

Recomandările Societății Franceze de Anestezie și Reanimare pentru antibioprofilaxia în chirurgia stomatologică și cervico–facială sunt prezentate în *Tabelul nr. 33*, iar pentru chirurgia plastică și reconstructivă (care adesea vizează și teritoriul stomatognat și facial) în *Tabelul nr. 34*.

Actul chirurgical	Antibioticul	Posologie	Durata	Cost 1999 (Franci fraancezi)
Chirurgie rinologică cu plasarea unui grefon	Cefazolina	2 g prooperator	Doza unica După intervenția chirurgicală de peste 4 ore reinjecția unei doze de 1 g.	40 - 50
Chirurgie cervico-facială cu deschidere buco-faringiană	Aminopenicilina + inhibitori de bata-lactamază	2 g prooperator	Reinjecție 1 g din 2 în 2 ore în perioada preoperatorie și operatorie Â 1 g la 6 ore, 48 ore post operator	150 - 160
	În caz de alergie la peniciline se administrează CLINDAMICINA +	0,6 g preoperator + 0,6 g în intervențiile sub 6 ore + 0,6 g la 6 ore post operator, 24 ore.	48 ore	434
	gentamicina	3 mg/kg/24 ore la 8 ore (divizat in trei prize)	48 ore	
Chirurgia alveolei dentare	Cele utilizate pentru prevenția endocarditei			
Chirurgia glandelor salivare	Nu se face antibioprofilaxie			
Chirurgia velo-palatina	Discutabilă Unii autori recomandă să nu se facă antibioprofilaxie			
Chirurgia lanțurilor ganglionare	Nu se face antibioprofilaxie			

Tabelul nr. 33. *Indicații de antibioprofilaxie în chirurgia stomatologică și cervico–facială*

Actul chirurgical	Produsul	Posologie	Durata	Cost 1999 (franci francezi)
Chirurgie plastică și reconstructivă din clasa I Altemeier	CEFAZOLINA	2 g preoperator	Doză unică (reinjecție1 g dacă intervenția este mai lungă de 4 ore	30 - 46
	În caz de alergie la cefalosporine CLINDAMICINA	0,6 g	Doză unică (reinjecție de 0,6 g pentru intervenții mai lungi de 4 ore	43 - 86
Chirurgie plastică și reconstructivă de clasa II Altemeier	Aminopenicilina + inhibitori de bata-lactamază	2 g preoperator	Doză unică + 1 g din 2 in 2 ore în cazul intervaențiilor mai lungi	36 - 47 ore
	În caz de alergie la peniciline CLINDAMICINA	0,6 g	Doză unică + reinjectare 0,6 g dacă intervenția depășește 4 ore	

Tabelul nr. 34. *Recomandările Societății Franceze de Anestezie și Terapie Intensivă pentru antibioprofilaxia în chirurgia plastică și reconstructivă*

EXTRACȚIA DENTARĂ

Este una dintre cele mai frecvente proceduri chirurgicale din stomatologie. Ea se însoțește, atât la adult, cât și la copil, de bacteriemie. Această bacteriemie este destul de frecventă și poate duce la transport de germeni patogeni, care să producă – mai ales pe un teren favorabil – afecțiuni severe cum este endocardita bacteriană. Roberts și colab., 1998, analizând un număr semnificativ de cazuri de copii cu extracții dentare făcute corect în SUA au găsit următoarea situație:

– extracția unui singur dinte – bacteriemie în 43 % din cazuri;
– extracția a 2 dinți – bacteriemie în 54 % din cazuri;
– elevare mucoperiostală – bacteriemie în 42 % din cazuri.

La copii din aceleași comunități, care nu au suferit intervenții chirurgicale, bacteriemia este foarte rară. Cei mai mulți autori consideră că prevenirea diferitelor complicații infecțioase datorate acestei bacteriemii impune profilactizarea cu chimioterapice antibacteriene administrate înaintea extracției dentare. Chimioterapicele cu care s-a făcut profilaxic și care sunt recomandate sunt:

– Eritromicina
– Teicoplanina
– Kanamicina
– Clindamicina
– Amoxicilina
– Asociația amoxicilina + acid clavulamic (**Augmentin®**, **Amoxiklav®**)

Eficiența profilactizării se apropie de 100% atunci când s-au utilizat clindamicina, vancomicina, amoxicilina + ac. clavulamic.

Penicilina G și penicilina V au o eficiență redusă și considerăm că nu trebuie utilizate. Și eficiența ampicilinei este mică.

Prevenirea endocarditei bacteriene

A) Se face obligatoriu la:

a) Pacienți cu afecțiuni congenitale ale cordului;

b) Pacienți cu valvulopatii reumatismale;

c) Pacienți care au avut o endocardită bacteriană în antecedente;

d) Pacienți cu proteze valvulare sau vasculare;

e) Pacienți cu sindroame de imunodepresie;

f) Pacienți cu prolaps de valvulă mitrală.

La acești pacienți opinia generală este aceea că este necesară profilactizarea infecției chirurgicale stomatologice cu antibiotice antibacteriene.

B) Se face opțional (există controverse între specialiști)

a) Pacienți cu transplant de cord;

b) Pacienți cu by–pass aorto–coronarian.

American Heart Association în acord cu American Dental Association și cu Infections Diseases Society of America constatând periculozitatea endocarditelor bacteriene și posibilitatea apariției lor după diferite tratamente chirurgicale în sfera stomatologică, a făcut o serie de recomandări practice (după Dajani și colab., 1997).

a) Riscul cardiac pentru endocardite trebuie cuantificat și pacienții împărțiți în trei categorii:

– cu risc major;

– cu risc moderat;

– cu risc neglijabil.

b) Procedurile invazive utilizate și care determină bacteriemie trebuie mai clar precizate și caracterizate.

b) Se recomandă respectarea mai clară a algoritmilor de antibioprofilaxie.

c) Se recomandă elaborarea unei indicații clare referitoare la situațiile când antibioprofilaxia este necesară în prolapsul valvulei mitrale.

Dintre recomandările făcute, referitoare la alegerea antibioticului, reține atenția aceea care indică clindamicina ca alternativă (în locul eritromicinei) la pacienții alergici la penicilinele de semisinteză. Există multe puncte de vedere comune; dar nu există o singură viziune asupra persoanelor care trebuie profilactizate cu antibiotice față de o infecție bacteriană, atunci când sunt supuse unor terapii chirurgicale orale sau maxilofaciale. Nattestad (reflectând poziția școlii daneze) face, de exemplu, o serie de precizări pe care le redăm în continuare.

A) Se va da obligatoriu antibioprofilaxie începută cu o oră înaintea intervenției chirurgicale următorilor pacienți:

1) diabetici (tip I și tip II)

2) pacienți imunocompromiși

– infectați cu HIV

– iradiați (indiferent de regiuni)

– tratați cu imunosupresoare

– neoplazici

3) În toate procedurile de chirurgie orală la subiecții care au fost iradiați în regiunea capului și gâtului

4) La închiderea chirurgicală a fistulelor oro antrale

5) În cazul transplanturilor osoase

6) În toate cazurile de extracții dentare la pacienții care au o boală infecțioasă acută

7) La pacienții care au avut reumatism articular acut (eventual cu complicații)

8) La pacienții cu afecțiuni congenitale ale cordului

9) În toate cazurile în care există proteze valvulare

10) La pacienții care au avut endocardite bacteriene

11) În cazul reimplantării unui dinte exarticulat

B) Se recomandă dar nu se consideră absolut obligatorie antibioprofilactizarea la:
1) Pacienții cu o stare generală afectată (ex. dializați cronici, leucemii etc)
2) În tratamentul fracturilor de mandibulă complicate
3) În procedurile chirurgicale ce generează cavități osoase
4) În leziunile extinse ale țesuturilor moi la nivel bucal și în cazul în care există comunicare cu spațiul parafaringeal
5) În inserția de implanturi dentare
6) În transplantul dentar sau reatașare dentară

C) Se recomandă o antibioprofilaxie selectivă (numai la unii pacienți):
1) Extracția celui de-a treilea molar
2) Fracturi mandibulare necomplicate
3) Rezecție radiculară
4) Evacuarea unor abcese
5) Unele tehnici de chirurgie periodontală
6) Extracția dentară la persoane cu alte afecțiuni

În 1997, pentru profilactizarea endocarditei bacteriene la copil, American Heart Association a recomandat utilizarea tot mai extinsă a macrolidelor noi (claritromicina, azitromicina, roxitromicina etc). Acestea au avantajul de a putea fi utilizate și la pacienți anterior sensibilizați la peniciline.

Utilizarea unor grupe de antibiotic în chirurgia orală și maxilofacială.
Utilizarea macrolidelor în profilaxia în chirurgia orală.

a) Eritromicina 1,5 g (doza unică).
Se atinge un nivel eficient pentru profilactizarea infecției streptococice.
În profilactizarea bacteriemiei postextracționale eficiența este de 45% (Alfter și colab., 1995).

Utilizarea penicilinelor de semisinteză în profilaxie
Prolifilactizarea endocarditei bacteriene la pacienții cu risc, se recomandă a se face cu:
– Amoxicilină – 3 g p.o. 1 oră înainte de intervenția chirurgicală
sau
– Pivampicilina 4,5 g p.o. 1 oră înainte de intervenția chirurgicală.
Pacienții **alergici** la penicilină vor primi:
– Eritromicină 1,5 g p.o. 1 oră înainte de intervenție și 0,5–1 g la 6 ore după intervenție
sau
– Clindamicină 0,3 g p.o. 1 oră înainte de intervenție și 0,15 – 0,3 g la 6 ore după intervenție.

O analiză cost–beneficiu, făcută în Anglia, arată clar beneficiul acestor scheme de antibioprofilaxie. Amoxiclina asociată cu acidul clavulanic (**Amoxiclav®**, **Augmentin®**) a fost utilizată în profilactizarea, mai ales, a infecțiilor din plăgile contaminate cu salivă (Carr, 1995). Pentru profilactizarea endocarditei bacteriene în timpul intervențiilor chirurgicale din sfera stomatologică, Societatea Franceză de Cardiologie recomandă 3 g amoxicilină per os (o singură doză) o oră înainte de intervenție. (Danchin, 1995).

Dintre multiplele scheme de profilaxie utilizate în chirurgia orală și maxilo–facială menționăm:

Utilizarea cefalosporinelor
a) Cefuroxima (**Zinacef®**) i.v. 1,5 g în doză unică.

Această modalitate de profilaxie permite atingerea unor nivele serice înalte (la 4 ore după administrare, concentraţia antibioticului era de 15 mg/l). Alfter şi colab., 1995, au arătat că la un lot de 40 de pacienţi astfel profilactizaţi nu a semnalat infecţii postoperatorii.

Utilizarea lincozaminelor

a) clindamicina (doză unică orală 600 mg)

Pentru profilactizarea endocarditei postextracţionale la pacienţii predispuşi a o face şi alergici la peniciline. Hall şi colab., 1996, recomandă clindamicina 1,5 g per os în doză unică cu o oră şi jumătate înainte de extracţia dentară.

În cazul pacienţilor nealergici la peniciline, endocardita se profilactizează de regulă în amoxicilină – 3 g p.o. 1 oră preoperator la adulţi şi 50 mg/kg p.o. 1 oră, preoperator la copil sub 10 ani.

Se mai poate utiliza, dar cu o eficienţă mai scăzută, pivampicilina, 4,5 g per os la adult cu o oră preoperator.

În profilactizarea endocarditei bacteriene cu clindamicină se recomandă (Natteslad):

– la adult 0,3 g p.o. cu o oră înainte de intervenţie şi 0,15–1,3 g p.o. 6 ore mai târziu

– la copil sub 10 ani: 10 mg/kg p.o., cu 1 h înainte şi 5 mg/kg p.o. 6 ore mai târziu

În cazul comunicărilor oroantrale după extracţia dentară, Car şi Juretic, 1998, recomandă administrarea de cefalosporine de generaţia a II a.

Urmărind eficienţa profilaxiei cu roxitromicină administrată preoperator la pacienţi cu implante dentare – sau la care s-au aplicat tehnici de chirurgie alveolară – Gaspar şi colab.,1997, au obţinut rezultate favorabile (prevenirea oricărei infecţii) în 92% din cazurile profilactizate. Efecte adverse minore (greţuri, disconfort digestiv) au fost semnalate la 2,8% din cei profilactizaţi. Profilaxia cu roxitromicină are deci rezultate încurajatoare.

Există rareori şi endocardite bacteriene asociate cu tratamente ortodontice. Acest fapt atrage atenţia că la pacienţii cu risc crescut de a face endocardite bacteriene şi tratamente ortodontice mai traumatizante. Analizând corectitudinea şi frecvenţa profilactizării cu antibiotice a endocarditei bacteriene la un număr mare de medici stomatolgi practicieni. Bennis şi colab., 1996, au obţinut următoarele rezultate:

– pacienţii cu proteze valvulare în proporţie de 84%;
– valvulopatii post reumatismale 87%;
– by–pass coronarian 66%;
– prolaps de valvulă mitrală 63%;
– infarct cronic de miocard 68%.

Aceste date arată că rămâne un număr mare de pacienţi neprofilactizaţi. Numai 21% dintre medicii practicieni au cunoscut şi recomandat doza corectă de amoxicilină (3g). Intervalul corect de administrare înaintea intervenţiei chirurgicale a fost respectat numai de 5% dintre medicii investigaţi.

Hall şi colab., 1996, susţin că doza de amoxicilină poate fi înlocuită cu 0,6 g de lincomicină (per os) cu 1,5 h înainte de intervenţia chirurgicală.

Şi bacterii mai rar implicate în endocardita bacteriană cu *Campilobacter* după un transplant alogenic dentar.

Incidenţa efectelor secundare ale antibioticelor în cazurile de astfel de profilaxie este de 4–5% (din numărul de pacienţi profilactizaţi) şi se manifestă mai ales sub formă de reacţii alergice.

În aprecierea **eficienţei** antibioprofilaxiei infecţiei în practicile chirurgicale din sfera stomatologică, este foarte important să se ţină seama de următoarele criterii:

a) dacă administrarea antibioticului antibacterian a fost facută realmente înaintea intervenției chirurgicale și în doză adecvată;

b) dacă antibioticul a fost bine ales și cuprinde în spectrul său germenii potențiali producători de infecții;

c) dacă terenul patologic pe care se desfășoară intervenția este bine cunoscut și eventualele deficiențe metabolice ale subiectului sunt corect cunoscute și evaluate.

Respectarea acestor cerințe este esențială deoarece mulți pacienți primesc **din greșeală** terapie cu antibiotice **după** intervenție și nu **profilactizare** corectă înainte de intervenție.

Warrall 1998 arată că analiza modului în care s–a făcut prevenirea infecției în chirurgia orală evidențiază că doar 10% din pacienții care au primit profilaxie cu antibiotice au primit această profilaxie după o schemă corectă preoperatorie.

CHIRURGIA ORTOGNATICĂ

Profilaxia cu antibiotice este considerată necesară de către marea majoritate a autorilor în chirurgia ortognatică. Nu există o singură indicație în ceea ce privește antibioticul de observat sau durata profilaxiei. Chiar administrând Penicilina G 2.000.000 unități i.v., imediat preoperator și câte 1.000.000 unități i.v. la fiecare 3 ore intraoperator, urmat de încă 8 doze postoperator de 1.000.000 unități i.v. la 6 ore, Bentley și colab. 1999, au observat o reducere semnificativă a incidenței infecțiilor postoperatorii (o incidență de 6–7%). Acești autori consideră că administrarea imediat preoperatorie și urmată de 4 zile de administrare postoperatorie de antibiotic este conduita corectă.

Cu toate că există autori și studii (ex. Yrastorza, 1976, Martis și Karaboutza, 1984 etc) care susțin că nu există diferențe semnificative între incidența infecției în chirurgia ortognatică la pacienții care au primit și la cei care n-au primit chimioterapie antibacteriană profilactică, marea majoritate a studiilor din ultimii ani arată un avantaj (chiar dacă diferit interpretat a aplicării acestei chimioprofilaxii). Pe lângă acest lucru, există dispute asupra duratei optime de administrare a medicamentului antibacterian.

Administrarea preoperatorie corectă a unor antibiotice antibacteriene are avantaje în valorificarea acestora, ținând cont foarte mult de ***corecta*** alegere a chimioterapicului antibacterian și de doza administrată. Evaluând comparativ eficiența antibioprofilaxiei infecției bacteriene, pentru administrarea de antibiotice o zi sau 5 zile la pacienții ce au suferit intervenții ortognatice, Bentley și colab., 1999, lucrând la Montreal, constată că în cazul pacienților care primesc o singură zi de antibioprofilaxie nu se obține protecția scontată, pe când dacă se fac 5 zile de administrare de antibiotic incidența infecției scade mult ajungând la 6,7%.

Ruggles și Hann, 1984, au constatat, încă în urmă cu un deceniu și jumătate, că la pacienții neprofilactizați incidența infecției postoperatorii este de 15% (și chiar mai mare), iar la pacienții profilactizați rata infecției bacteriene postoperatorii este de 3 ori mai mică sau chiar se apropie de zero.

Intervențiile intraorale ortognatice sunt proceduri chirurgicale ce se desfășoară într-un mediu permanent septic deoarece cel puțin flora facultativ patogenă se găsește permanent la acest nivel. Reuther și colab. au arătat că în lipsa profilaxiei cu antibiotice antibacteriene, rata infecției postoperatorii este de 20–31% pe când după profilaxia postoperatorie cu antibiotice frecvența infecției scade la 2,8% din cazurile operate.

Frecvența infecției în acest tip de intervenții chirurgicale este pozitiv corelată cu lungimea timpului în care se desfașoară intervenția. Se recomandă profilaxie cu cefalosporine (ex.

Cefotaxima, 48 ore înainte de intervenție, 1g la 8 ore). O durată peste 48–72 ore a antibioprofilaxiei nu crește eficiența acesteia.

În chirurgia mucogingivală pentru defecte din clasele Miller clasa I și Miller clasa II, s-a arătat că spălăturile cu tetraciclină soluție 10 mg/ml asociate cu curățire prin ultrasunete a părților expuse din suprafața radiculară au dat rezultate bune, tetraciclină hidroclorică soluție 10 mg/ml **fiind indicată pentru condiționarea rădăcinilor** în aceste situații. Tot în chirurgia maxilo–facială s-a recomandat, pentru profilaxia infecției, cefalosporinele în doza de 1 g i.m. cu o oră înainte de intervenție și o altă doză de 1 g la 8 ore după intervenție.

În **abcese dentoalveolare** se utilizează cu succes pe lângă azitromicină (mai nou introdusă în practică) următoarele antibiotice:

- AMOXICILINĂ + clavulanat 1 g/zi
- CLINDAMICINĂ 150 mg la 6 ore
- ERITROMICINĂ STEARAT 250 mg (sau 500 mg) la 6 ore.

Aplicând aceste scheme de tratament după instituirea drenajului abcesului prin incizie (și în unele situații și extracția dentară) timp de 3 zile la majoritatea pacienților (care erau febrili inițial) se produce normalizarea temperaturii și o bună evoluție locală. Doar câteva procente dintre pacienți necesită 5 zile de tratament (Martin și colab., 1997).

În **chirurgia celui de-al treilea** molar administrarea antibioticului la 2–6 ore înainte de prima incizie este considerată optimă pentru profilaxie, pe când administrarea la 1–4 ore după începutul intervenției chirurgicale NU influențează incidența infecției (în raport cu pacienții neprofilactizați).

Cefuroxima (**Zinacef®** o doză de 1,5 g) sau asocierea amoxicilină + acid clavulanic (2 g) sunt recomandate de mulți autori ca medicație pentru profilactizarea infecției în aceste cazuri. Cefuroxima are o serie de avantaje certe, cum ar fi realizarea unei bune concentrații în os (8–9 mg/kg după 90 de minute de la administrarea parenterală a 1,5 g), atingerea la 30 minute după administrarea parenterală (i.m.) a unui nivel seric de 6,5 mg/l și menținerea după 8 ore a unui nivel de cel puțin 15 mg/l. Spectrul antibacterian ce cuprinde marea majoritate a germenilor implicați în infecțiile din chirurgia orală și maxilo–facială.

În chirurgia osoasă și în implantarrea de proteze s-a dovedit (Periti și colab., 1999) că administrarea unei singure doze de teicoplanină 400ug i.v. în timpul anesteziei generale în bolus sau tratament cu cefazolină 2 g înainte de intervenția chirurgicală și un gram i.v. la 6 ore postoperator au efecte bune (și asemănătoare) în ceea ce privește apariția ei în postoperatoriu.

Pe loturi mari de 422 pacienți ce au primit teicoplanina și 424 ce au primit cefazolina, incidența infecției postoperatorii a fost de 1,5 % și respectiv 1,7%.

Profilaxia cu antibiotice antibacteriene în chirurgia osteoarticulară și protetică se impune ca o strict necesară și avantajoasă conduită medicală (Bengston și colab., 1999, Glackburn și Alareon, 1991, Periti și colab., 1998). S-a demonstrat că cele două antibiotice sus–menționate au un spectru de acțiune antibacteriană ce cuprinde germeni întâlniți în infecțiile postoperatorii și au o bună penetrabilitate tisulară. Una dintre bacteriile implicate în multiple infecții nosocomiale și în cazul de dispozitive medicale protetice este *Stafilococus epidermidis*. Această bacterie are o foarte bună aderență la dispozitivele protetice și capacitatea de a forma un biofilm aderent de aceste dispozitive (Rupp și Archen, 1994).

Prepararea preoperatorie a câmpului operator și antisepticele uzual utilizate înaintea intervenției chirurgicale nu pot distruge în intregime *S. epidermidis* din glandele sebacee și sudoripare și din alte regiuni ale câmpului operator (Brawn și colab., 1989). În acest context a crescut importanța antibioterapiei eficiente față de această bacterie. Inserția de catetere

frecventă în practica chirurgicală poate fi o cale prin care *S. epidermidis* (ca și alte bacterii) ajung de la suprafața tegumentului în interiorul organismului. Procesul este favorizat de sinteza de către această bacterie de molecule de adeziune din grupa adezinelor (Mack și colab, 1994).

Rupp și Hamer 1998 a demonstrat că glicopeptidele (ex. vancomicina) și unele cefalosporine sunt cele mai capabile să reducă formarea acestui biofilm de către *S. epidermidis*.

IMPLANTOLOGIE

În cazul implantelor (indiferent de tehnica utilizată și de natura materialelor din care este confecționat implantul) opinia este că se impune antibioprofilaxie și că frecvent după implantare se poate decela bacteriurie.

Macrolidele (eritromicina dar mai ales roxitromicina) sunt tot mai utilizate. Gunther și colab. 1998 au arătat că profilactizarea **cu penicilina V este (indiferent de doză) ineficientă.**

Colegiul american al Chirurgilor (American College of Surgeons) consideră că întotdeauna atunci când se impune administrarea profilactică de chimioterapice antibacteriene.

Dent și colab. 1997 analizând rezultatele în peste 2600 de implanturi dentare au arătat avantajul cert al profilactizarii cu chimioterapice antibacteriene.

La pacienții purtători de peace–maker cardiac permanent se recomandă profilactizare a infecției bacteriene cât și înaintea manevrelor chirurgicale generatoare de bacterii sau cu risc de complicații septicemice.

În timpul intervențiilor chirurgicale maxilo–faciale există uneori riscul de vehiculare de germeni patogeni de la nivelul nasofaringian.

O problema în aceasta direcție o constituie pneumococii rezistenți la penicilina și alți coci rezistenți la penicilină ce se găsesc uneori la acest nivel. Ekdahl și colab. 1997 au obținut rezultate favorabile prin administrarea de rifampicina asociată cu amoxiclina sau de rifampicina asociată cu clindamicina în aceste cazuri.

BIBLIOGRAFIE

ABE K., NAKAMURA S., NINOMIYA T., SHINOHARA M., OKA M., KOYANAGI T., MISHIMURA J., YUFU Y., TAKAYANOGI R., NAWATA H. – Infectve endocarditis caused by Campylobacter fetus after allogenic tooth transplantation: a case report, Brit. J. Oral. Maxilofacial Surg. 1996, 34, 230–234

AITKEN C., CANNELL H., SEFTON A.M., KERAWALA C., SEYMOUR A., MURRAY M., WHILEY R.A., WILLIAMS J.D. – Comparative efficaacity of oral doses of clindamycin and erythromycin in prevention of bacteriemia, But. Dent. J., 1995, 178, 418–422

ALFTER G., SCHWEIZER N., FRIESS D., MOARLE E. – Perioperative antibiotic prophylaxis with cefuroxime in oral–maxilofacial surgical procedures, J. Cranio–Maxillo–facial Surg. 1995, 23, 38–41

ANDRIVON F., BOTTO H., BOULARD G., DESPOLACES N., GARREFFO O. – Recomandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie: actualization 1999, Lett. Infectiologie, 1999, 14, 205–213

BENGSTON S., BOURQUIST L., LIDGREN L. – Cost – analysis of prophylaxis with antibiotics to prevent infected knee artroplasty, BMJ, 1989, 199, 719–720

BENNIS A., SOULAMI S., KHADIS R., CHRAIBI N. – Survey and the practice of antibiotic prophylaxis of infective endocarditis by dentists, Arch. Malad. Coeur. Vaisseaux 1996, 89, 713–718

BENTLEY K.C., HEAD T.W., AIELLO G.A.: Antibiotic prophylaxis on orthognathic surgerys: a 1 day versus 5 days regimen; J. Oral Maxillo. Surg. 1989, vol. 57, p. 226–230.

BOWN E., WENZEL R.P., HENDLEY J.O. – Exploration of the microbial anatomy of normal skin by cesing plasmid profiles of coagulase–negative staphylococi; search for the reservoir of resident skin flora, J. Infect. Dis., 1989, 160, 644–650

CAR M., JURETIC M.: Treatment of oroantral communications after tooth extraction; Acta Oto–Laringologica 1998, vol. 118, p. 844–846.

CARR M.M – Human bites to the hand, J. Can. Dent. Assoc. 1995, 61, 782–784

DAJANI A.S., Taubert K.A., Wilson W., Boeger A.F., Bayer A., Ferrieri P., Newburger J.W., Hutto C., Pallash T.J., Gage T.W., Levison M.E., Peter G., Zuccaro G.J. – Prevention of bacterial endocarditis. Recomandation of The American Heart Association Circulation 1997, 96, 358–366

DANCHIN N. – The prophylaxis of infective endocarditis: current practice in France, Eur. Heart. J. 1995, 16, suppl. B., 122–125

DENT C.D., OLSON J.W., FARISH S.E., BELLOME J., CASINO A.J., MORRIS H.F., OCHI S. – The influence of preoperative antibiotics in success of endosseum implant up to and including stage II surgery: a study of 2641 implants, J. Oral. Maxillofacial Surg. 1997, 55, Suppl. 5, 19–24

DIAGGIO E.g. – Medications as risk factors for periodontal disease, J. periodontal disease, J. Periodontal. 1996, 67, suppl.10, 1045–1059

EKDAHL K., HOLMDAHN T., VEJVODA M., PERSSON K.: Eradication of penicillin–resistant pneumococci in the nasopharynx with antibiotic combination including rifampicin; Scand. J. Infect. Dis. 1997, vol. 29, p. 373–375.

GASPAR L., SZINRTYKA A., VAGO P., TURW J., POSZE J. – Prophylactic use of roxitromycin in dental procedures, Fagorvosi Szenule 1997, 90, 241–245

GLACKBURN W.D., ALARCON G.S. – Prosthetic joint infections. A role of prophylaxis. A arthritis and rheumatism, 1991, 34, 110–117

HALL G., NORD E., HELINHAHL A. – Elimination of bacteriemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clyndamycin for prophylaxis of infective endocarditis., J. Antimicrob. Chemother, 1996, 37, 793–795

MACK D., NEDELLMANN M., KROKOTSCH A, SCHWARZKOPF A., HEESEMANN J., LAOFS R. – Characterization of transposom mutants of biofilm–producing Staphylococus epidermidis impaired in the accumulative phase of biofilm production; genetic identification of a hexosamine – containing polysacharide intracellular adhesion, Infection. Immunity, 1994, 62, 3244–3253

MARTIS C, KARABOUTA I – Infection after orthognatic surgery with and without preventive antibiotics, Int. J. Oral Surg. 1984, 13, 490

PERITI P., STINGA G., MINI E. – Comparative multicentric trial of teicoplanin vs. cephazolin for antimicrobial prophylaxis in prostetic joint transplant surgery, Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis., 1999, 18, 113–119

PERITI P., TONELLI F., MINI E. – Selecting antibacterial agents for the control of surgical infection; mini revue, J. Chemotherapy, 1998, 10, 83–90

REUTHER R.J., MICHEL C., KUBLER N., ORDERING R., BOSEBECK H. – Antibiotic prophylaxis during intraoral orthognate surgery, Mund. Kiefer Gesichts Chir. 1998, 2, 194–201

ROBERTS G.J., WATTS R., LONGHURST P., GARDNER P. – Bacteremia of dental origin and antimicrobial sensitivity following oral surgical procedure in chichen , Pediatric Dentistry 1998, 20, 28–36

RUGLES J.E., HANN J.R. – Antibiotic prophylaxis in intraoral ortognatin surgery, J. Oral Maxilofac. Surg; 1984, 42, 797

RUPP M.E., ARCHER G.L. – Coagulase–negative staphylococi pathogens associated with medical progress, Clin. Infect. Dis. 1994, 19, 231–245

RUPP M.E., HAMER K.E – Effect of subinhibitory concentrations of vancomycin, cefazolin, ofloxacin, l–ofloxacin and d– ofloxacin on adherence to intravascular catheters and biofilm formation by staphylococcus epidermidis, J. Antimicrob. Chemotherapy, 1998, 41, 155–161

WORRAL S.F. – Antibiotic prescribing in third molar surgery, Brit. J. Oral Maxilofacial surg, 1998, 36, 74–76

YRASTOZA J. – Indication for antibiotics in orthognatic surgery, J. Oral. Surg. 1976, 34, 514.

9. FARMACOTERAPIA INFECŢIEI ÎN TIMPUL SARCINII ŞI ALĂPTĂRII

Un număr important de femei gravide sau care alăptează necesită şi primesc diferite tratamente stomatologice. În unele situaţii este necesară administrarea de chemoterapice antibacteriene şi antifungice iar uneori şi antivirale. În toate aceste situaţii trebuie respectate o serie de reguli care feresc femeia şi produsul de concepţie sau copilul de efecte nedorite uneori grave ale medicamentului.

Întreaga durată a sarcinii este o stare fiziologică aparte a organismului femeii şi farmacoterapia pune diferite probleme, însă, în mod deosebit, primul trimestru de sarcină şi perioada perinatală necesită o deosebită atenţie atunci când administrăm medicamente. În timpul sarcinii, în organismul femeii apar o serie de modificări metabolice ce influenţează farmacocinetica. O problemă o reprezintă tratamentul corect al infecţiei bacteriene la femeia gravidă. Problemele ce apar în această situaţie fiziologică sunt de 2 feluri:

a) Evitarea efectelor teratogene şi a altor posibile efecte ale chimioterapiei antibacteriene la nivelul produsului de concepţie.

b) Modificările de farmacocinetică a chimioterapiei ce apar în organismul femeii gravide.

Dintre chimioterapicele antibacteriene cu siguranţă cele mai puţine riscuri pentru embrion şi făt îl au antibioticele beta–lactamice care nu sunt deloc teratogene. Ele vor fi, pe cât posibil, grupa de antibiotice preferată pentru tratamentul pe cale internă sau parenterală la femeia gravidă. Aplicarea locală de antibiotice antibacteriene în doze mici pune mai puţine probleme de teratogenitate, datorită cantităţii mici de antibiotic ce se poate absorbi şi ajunge în circulaţie.

În ceea ce priveşte administrarea de antibiotice în timpul sarcinii, este de luat în consideraţie faptul că organismul matern suferă o serie de transformări ce pot modifica farmacocinetica. Astfel, greutatea organismului matern creşte, proporţia apei în organism creşte şi ea, tranzitul intestinal este mai lent, capacitatea de metabolizare a diferitelor xenobiotice de către ficat se modifică. Trecerea prin placentă a celor mai multor medicamente se face relativ uşor. Pentru procesul trecerii prin bariera placentară, cele mai importante caracteristici ale medicamentului sunt:

– greutatea moleculară
– liposolubilitatea
– gradul de ionizare
– legarea de proteine

Lichidul amniotic poate servi drept rezervor pentru unele medicamente hidrofile (Jones and Cummings, 1978). Moleculele de mici şi medii dimensiuni trec prin placenta prin difuziune pasivă sau difuziune facilitată, iar moleculele mai mari în general prin pinocitoză (Stub, 1988). Antibioticele beta–lactamice trec prin placentă prin difuziune pasivă (Heikkila şi Erkkola, 1994).

Referitor la farmacocinetica antibioticelor beta–lactamice în sarcină este de remarcat faptul că în lichidul amniotic şi în placentă se pot atinge concentraţii mai mari decât cele din plasma sanguină. De exemplu, ceftriaxona atinge un nivel plasmatic maxim (Cmax) (după o doză

intravenoasă de 1 g) de 15,7 mg/l iar în lichidul amniotic (după 2 ore de la administrare, se ating valori de 10 până la 30 mg/l (Heikkila și Erkkala 1994).

Legarea de proteinele plasmatice ale antibioticelor antibacteriene este foarte variabilă. Ea se face cel mai adesea de albuminele plasmatice. Astfel pentru moxalactamă legarea este slabă, de numai 2,5%, iar de dicloxacilină și flucloxacilină legarea este foarte ridicată (96–97%). Legarea ridicată de proteinele plasmatice are cel puțin 3 consecințe pentru farmacocinetica acestor antibiotice:

a) crește volumul de distribuție (Vd);

b) scade penetrația în unele țesuturi;

c) se reduce rata de excreție (Drusano și colab., 1984).

Vom prezenta, în continuare, câteva dintre modificările de farmacocinetică a unor antibiotice beta–lactamice la femeia gravidă.

Concentrația serică a cefalosporinelor este mai mică (la aceeași doză administrată) în cazul femeii gravide comparativ cu cea negravidă. În cazul cefazolinei, această concentrație serică scade cu 23–55%. Volumul de distribuție (Vd) este în general crescut la femeia gravidă iar $T_{1/2}$ (timpul de înjumătățire a concentrației serice maxime) scade pentru cele mai multe dintre beta–lactame. Ținând cont de toate acestea, se pot face două recomandări generale atunci când se administrează antibiotice beta–lactamice femeii gravide în trimestrul II și III de sarcină:

a) distanța dintre administrări trebuie redusă;

b) uneori se impune o moderată creștere a dozei.

Eliminarea medicamentelor în laptele matern este influențată de următorii factori:

1. medicamentele trec din sânge în lapte prin difuzie directă a moleculelor hidrofile prin pori;

2. difuzia pasivă a moleculelor lipofile prin membrana lipidică (a moleculelor puțin sau deloc polare);

3. există și transport activ.

Laptele este mai acid decât plasma. În lapte unele molecule se vor ioniza ceea ce va impiedica revenirea lor în plasmă.

Excreția prin lapte este dependentă de legarea de proteine. Cele mai puțin legate trec mai ușor, cele mai legate trec mai puțin.

Nivelele unor chimioterapice antibacteriene în laptele matern

Medicament	Plasma	Lapte
Ampicilina	82 mg/ml	14 mg/ml
Cloramfenicol	4,9 mg%	2,5 mg%
Clortetraciclina	4 mg/ml	2 mg/ml
Doxiciclina	2,42 mg/ml	3,8–77 mg/ml
Eritromicina	0,2 mg%	0,5 mg%
Metronidazol	3 mg/ml	7,7 mg/ml
Penicilina G	2,74 mg/ml	2,7 mg/ml
Sulfapiridina	8 mg%	8 mg%
Trimetoprimul	Concentrație tot timpul mai mare în iapte	

Utilizarea medicamentelor la femeia gravidă trebuie să țină seama de mai multe elemente morfo–funcționale, dintre care menționăm următoarele:

a) Mama și produsul de concepție trebuie privite ca o singură entitate maternă.

b) Placenta fetală este o barieră slabă (sau nu funcționează ca barieră) pentru cele mai multe medicamente.

c) Referitor la influența unui medicament asupra produsului de concepție trebuie avută în vedere nu numai natura chimică a medicamentului, doza administrată și pasajul placentar dar și etapa de dezvoltare în care se găsește produsul de concepție.

Din acest punct de vedere în general autorii sunt de acord că:

1) În primele 15–21 de zile după fecundație este **perioada de blastogeneză**

2) Între ziua a 15–20-a și 56 (60) de sarcină are loc organogeneza

3) După primele 9–10 săptămâni începe perioada fetală care durează până la sfârșitul sarcinii.

4) Dacă administrarea medicamentelor în primele săptămâni de sarcină are ca principal risc producerea malformațiilor (teratogeneză) și a avortului spontan (cu eventuala moarte a embrionului în uter) administrarea perinatală (cu 1–3 săptămâni înainte de naștere) a medicamentelor are în primul rând influență asupra nașterii și adaptării imediat postnatale a podusului de concepție.

Substanțele care induc malformații congenitale în primele 10 săptămâni de sarcină se numesc **teratogene**. Medicamentele care au un efect toxic asupra embrionului din care rezultă moartea acestuia urmată de avort spontan sunt curent numite **embriotoxice** (Mutnick și colab., 1999).

Este de remarcat și faptul că unele malformații gave produse în uter au drept efect tot moartea embrionului și terminarea sarcinii prin avort spontan.

Indicațiile FDA precum și alte reglementări ce funcționează în SUA clasifică medicamentele utilizate de femeia gravidă în funcție de riscul pe care-l prezintă pentru produsul de concepție în 5 clase.

Categoria A – Medicamente care în mod demonstrat nu au nici un risc pentru produsul de concepție.

Categoria B – Nu există studii bine controlate la om care să dovedească efecte asupra produsului de concepție, dar nici nu există studii ample controlate care să excludă complet influența asupra embrionului uman. Pot exista unele neconcordanțe între datele obținute la om și cele la animal.

Categoria C – Riscul embriofetal uman nu este cunoscut și demonstrat dar există unele efecte nedorite.

Categoria D – Riscul teratogen la om este demonstrat. Numai în caz de de maximă necesitate se va da femeii gravide cu aprecierea raportului risc/ beneficiu.

Categoria X – Sigur teatogene nu se dau femeii care dorește să aibă un copil.

Efectele secundare ce pot apărea la sugar în urma ingerării laptelui matern de la o mamă ce primește farmacoterapie cu unele chimioterapice sunt prezentate mai jos în *Tabelul nr. 35* (după Cuparencu, 1996).

– Tetraciclina (și alte tetracicline)	Tulburări în dezvoltarea și în colorația smalțului dentar
– Tulburări intestinale (prin disbacteriemie)	
Clindamicina	Enterocolită
Acid nalidixic	Icter
Penicilina G	Reacții anafilactice
Macrolide (mai ales eritromicina)	Micoze (mai ales candidoze) digestive
– Sulfamide absorbabile digestiv	Icter
– Anemie hemolitică	
– Reacții anafilactice	
– Metronidazol	Tulburări neurologice
– Deprimarea hematopoiezei	
– Cefalosporine (din generația a III-a și a IV-a)	Alergii
– Uneori dismicrobism intestinal	

Tabelul nr. 35. *Unele efecte secundare ce pot apărea la sugar după ingestia laptelui de la mama tratată cu medicamente* (după Cuparencu, 1996)

BIBLIOGRAFIE

CUPARENCU B. (sub redacția) – Farmacologie pentru medici, vol. IV, Editura Dacia Cluj–Napoca, 1996

DRUSANO G.L., STANDIFORD H.C., BUSTAMATE C.– Multiple dose pharmacokinetics of imipenem cilastatin. Antimicrob. Agents. Chemother.,1984 vol. 26, p. 715–721

HEIKKILA A., ERKKOLA R. – Review of beta–lactamic antibiotics in pregnancy. Clin. Pharmacokinetics, 1994, vol. 27, p. 49–62

JONES H.M., CUMMINGS A.J. – A study of the transfer of alfa–methyldopa to the human fetus and newborn infant. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1978, vol. 6, p. 432–434

STUB J. Is there control of transport at placental level? Placenta 1988, vol. 9, p.19–26

10. FARMACOTERAPIA LA PERSOANELE ÎN VÂRSTĂ (BĂTRÂNE)

Prin termenul de persoană în vârstă sau bătrână în sensul acceptat de OMS se înțelege orice persoană care a depășit 65 de ani. Ponderea persoanelor cu vârste peste 65 de ani este în Europa occidentală între 15 și 18% din totalul populației și cu tendințe de creștere. Tendința de îmbătrânire a populației este generală la nivelul societății umane contemporane. Ea cuprinde și România unde are loc o dramatică scădere a natalității în ultimii ani și unde se prevede un proces mai abrupt în viitorii ani de creștere a incidenței populației peste 65 de ani. O altă particularitate a acestei grupe de vârsta este creșterea incidenței a variate tipuri de boli și administrarea a tot mai multe medicamente. Astfel dintre subiecții cu vârste peste 65 de ani circa 85–90% primesc dintr-un motiv sau altul medicamente. În Franța 50% primesc 1–4 medicamente pe zi și pacienți ce primesc peste 10 medicamente concomitent sau aproape concomitent. Mulți dintre acești oameni necesită tratamente stomatologice.

Prescrierea de medicamente acestei categorii numeroase de pacienți necesită luarea unor măsuri de precauție și aplicarea unor norme generale de practică pentru evitarea accidentelor fatale și reducerea incidenței efectelor secundare și adverse. Deși uneori cunoscute, aceste norme sunt destul de rar aplicate în practica de zi cu zi în țara noastră. Prescrierea medicamentelor persoanelor cu vârste peste 65 de ani (și mai ales peste 70 de ani) presupune:

1. Cunoașterea antecedentelor patologice și terapeutice.
2. Cunoașterea eventualei automedicații a pacientului.
3. Cunoașterea eventualului consum cronic de etanol.
4. Cunoașterea greutății pacientului.
5. Observarea unei stări (destul de frecvente) de denutriție și deshidratare.
6. Cunoașterea funcției renale.
7. Anamneza patologiei cardio–vasculare (frecventă la această vârstă). Bolnavul va fi chestionat dacă nu are vertij și nu face hipotensiune ortostatică.
8. Evaluarea sumară a funcției psihice și a gradului de înțelegere a pacientului.
9. Stabilirea unui orar de administrare facil de memorat (eventual scrierea schemei de administrare a medicamentului).
10. În cazul tratamentelor repetate sau cronice evaluarea de 1–2 ori pe an a tuturor schemelor terapeutice pe care le primește bolnavul.

Trebuie cunoscut faptul că nu există medicament fără efecte secundare sau adverse și că asocierea mai multor medicamente administrate concomitent crește riscul apariției efectelor secundare și adverse.

Factori favorizanți ai iatrogeniei geriatrice (după Wazieres):

1. Polimorbiditatea (mulți pacienți au de regulă 3–5 maladii diferite).
2. Supraconsumul de medicamente. O bună parte din consumul de medicamente este complet nejustificat (de ex: 40% din subiecți primesc nejustificat hipnotice, 25–50% primesc inutil un psihotrop).

Modificări de parametri ce influențează farmacocinetica

Principalele caracteristici ale organismului care influențează major farmacocinetica și pe cale de consecințe farmacoterapia sunt:

a) reducerea cantității de apă din corp;

b) scăderea filtrării glomerulare (care poate ajunge la vârste peste 80 de ani la 60–70 ml/min (adică ½ din filtratul glomerular la vârsta de 20 de ani). O serie de medicamente ce se elimina preponderent prin filtrare glomerulară cum sunt aminoglicozidele, sulfmetoxazolul, alte sulfamide, cefalosporinele dar și alte medicamente. De exemplu, digoxin, sărurile de litiu, va trebui să fie administrate în doze/kg corp mai mici decât la adult;

c) creșterea frecvenței hipoproteinemiilor sau a disproteinemiilor care influențează legarea medicamentelor de proteinele plasmatice;

d) creșterea volumului de distribuție a medicamentelor lipofile;

e) reducerea cu circa 1/3 a capacității ficatului de a metaboliza multe dintre medicamente;

f) creșterea raportului țesut adipos/masă musculară;

g) o peristaltică intestinală, de regulă, mai lentă etc.

Unele dintre aceste modificări sunt prezentate în *Tabelul nr. 36* (după Leucuța, 1989). Așa după cum se vede și din tabel, difernțele (și nu numai în cazul acestor chimioterapice) sunt considerabile. Ajustarea în cunoștință de cauză a dozelor la bătrâni este o necesitate clară pentru o bună farmacoterapie.

Medicamentul	T½ (ore)		Cl tot (ml/min)		Vd (l/kg)	
	Tineri	> 65 ani	Tineri	> 65 ani	Tineri	> 65 ani
Carbenicilina	1	1,4	–	–	0.2	0.3
Benzilpenicilina	0.54	0.98	–	–	–	–
Gentamicina	2.5	5.3	82	32	0.1	0.09
Cefamandol	1.3	1.8	175	184	18.5	29.4
Cefazolina	1.56	3.2	83	43	11.7	11.3
Cefradina	0.53	1. 2	378	152	–	–

Tabel nr. 36. *Influența vârstei asupra unor parametri farmacocinetici ai unor chimioterapice antibacteriene* (după Leucuța, 1989, modificat)

Descriem, în continuare, o serie de norme în prescrierea medicamentelor care trebuie respectate pentru a se reduce incidența iatrogenezelor medicamentoase la bătrâni.

a) Cunoașterea particularităților farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentului.

b) Utilizarea celor mai scăzute doze care asigură efectul terapeutic urmărit.

c) Administrarea medicamentului atât cât este nevoie, adică nici renunțarea, nici prelungirea terapiei peste timpul necesar pentru a se obține efectul terapeutic.

d) Reducerea numărului de medicamente administrat simultan la minim. În aceeași direcție se va ține cont atât de faptul că incidența efectelor secundare și adverse este relativ proporțională cu pătratul numărului de medicamente asociate, cât și de faptul că la persoanele în vârstă devine dificilă urmărirea și respectarea unei scheme terapeutice prea încărcate sau prea

complicate. Eventualele tulburări ale funcţiei vizuale care pun probleme în identificarea corectă a medicamentului trebuie luate în consideraţie.

e) În cazul persoanelor în vârstă se va avea în vedere că adesea simptomatologia unor boli severe este mai puţin zgomotoasă şi s-ar putea ca printr-o medicaţie simptomatică să mascăm o evoluţie severă sau fatală.

Pe cât posibil se vor evita la batrâni forme medicamentoase cum ar fi: picăturile buvabile, indicaţii de fragmentare a comprimatelor, pulberi nedozate (luate cu linguriţa) etc. care pun probleme în ceea ce priveşte exactitatea dozei luate. La pacientul în vârstă creşte riscul de iatrogenoze medicamentoase şi, prin erori în observarea bolnavului, şi cel al automedicaţiei. Semnalăm în încheierea acestei scurte prezentări a problematicii specifice pe care o are farmacoterapia la batrâni, faptul că datorită bugetului redus de timp – şi uneori şi datorită lipsei de preocupare pentru această categorie de pacienţi – medicul minimalizează în mod inacceptabil riscul unei patologii induse iatrogen la această grupă de vârstă.

BIBLIOGRAFIE

LEUCUŢA S. – Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Editura Medicală Bucureşti, 1989
NECHIFOR M. – Farmacologie, Litografia U.M.F. Iaşi, 1989

11. COMPLIANȚA TERAPEUTICĂ

Unul dintre factorii majori ce determină succesul farmacoterapiei este și complianța pacientului față de farmacoterapie. Pentru a avea rezultatele dorite într-o terapie medicamentoasă, un element ce trebuie avut în vedere este complianța pacientului la farmacoterapie. Această noțiune nu are o definiție unanim acceptată dar, în general, prin complianța pacientului față de o terapie se înțelege **gradul în care pacientul respectă instrucțiunile de urmat referitoare la acel tratament**.

Nerespectarea completă a acestor instrucțiuni, greșita lor punere în practică, este din nefericire frecventă și constituie un motiv important de eșec terapeutic. Lofholm și Katzung, în 1999, analizând strategiile ce trebuie urmate pentru creșterea complianței pacienților arată că aceste strategii trebuie să cuprindă:

– creșterea comunicării dintre pacient și membrii echipei medicale;

– luarea în considerație a nivelului socio–cultural, economic și a stilului de viață al pacientului;

– dezvoltarea unor obișnuințe în ceea ce privește luarea sau primirea farmacoterapiei;

– atunci când este cazul, punerea în aplicare a unor modalități și sisteme care să asigure luarea la intervalele de timp indicate ca medicație (și în dozele prescrise);

– relația cu farmacistul de unde un pacient se aprovizionează, de obicei, cu medicamente.

Complianța nu există fără propria participare a pacientului. Unul dintre rolurile medicului este de a-l face conștient de aceasta. Cele mai multe testări clinice au arătat că pentru un medicament (substanțe active farmacodinamic) și pentru placebo (prezentat în forme farmaceutice similare) complianța este aceeași. Efectele secundare și adverse pot reduce complianța.

Se consideră că cele mai frecvente cauze de non–complianță sunt următoarele:

1) Frecvența de administrare și poziționarea inadecvată a dozelor în timpul zilei (exemplu: bolnavul trebuie să se trezească din somn pentru a lua medicamentul). Doze nepotrivit dimensionate față de formele medicamentoase disponibile în farmacii (exemplu doze de 3/4 dintr-un comprimat sau 1/2 lingurița etc.

2) Recomandarea unor medicamente (produse tipizate) greu de găsit neintroduse în uz în țara respectivă sau inaccesibile financiar. Variate statistici arată că între 20–30% din medicamentele recomandate cu prescripție medicală nu sunt niciodată cumpărate și utilizate de către pacient.

3) Necunoașterea și neînțelegerea efectelor secundare sau neputința de a disocia efectul medicamentului de evoluția bolii.

4) Unii factori familiari și socio–culturali (ex. tendința de a nu utiliza integral cantitatea de medicament prescrisă, bolnavul cedând o parte din medicament unor persoane cu suferințe asemănătoare).

5) Imposibilitatea unor pacienți cu afecțiuni motorii sau ale aparatului osteoarticular de a-și administra corect medicamentul etc.

În cazul chimioterapiei antibacteriene, antifungice și antivirale, complianța pacientului în raport cu terapia administrată este extrem de importantă, modificarea dozelor sau a intervalului dintre ele fiind o cale sigură de eșec terapeutic. Mai este de subliniat faptul că toată chimioterapia sus–amintită se încadrează în categoria medicamentelor ce cer obligatoriu prescripție me-

dicală pentru a fi eliberate și este greșit ca medicul să facă recomandări verbale sau farmacistul să elibereze fără prescripție această farmacoterapie. Pentru îmbunătățirea aderenței pacientului la tratament, de Vries și colab. 2000, reflectând punctul de vedere al organizației mondiale a sănătății, recomandă medicului trei căi de urmat:

– prescrierea unui tratament bine ales;

– construirea unei bune relații medic – pacient;

– informarea adecvată a pacientului asupra tratamentului prescris, asupra avantajelor dar și asupra reacțiilor adverse ce pot apărea.

Un procent ridicat dintre pacienți nu urmează în mod corect recomandările medicale. Este de dorit ca medicul să se asigure că pacientul a înțeles cum trebuie urmat tratamentul prescris și dacă se impune să-i dea și în scris indicațiile necesare. Creșterea complianței pacientului față de tratamentul recomandat este deosebit de prezentă în întreaga practică actuală – inclusiv în cea stomatologică – și adesea diferența dintre un medic cu reușite terapeutice și un altul cu eșecuri terapeutice o face tocmai această complianță.

BIBLIOGRAFIE

URQUART J. – Compliance as a major determinant for the success of chronic drug treatment, Eur. J. Pharmaceut. Sci. 1994, 2, 25–27

VRIES de. TP, HENNING R.H., HOGER ZEIL H.V, FRESLE D.A. – Ghid pentru buna prescriere a medicamentelor (OMS) Programul de acțiune privind medicamentele esențiale. Editura Meridiane București, 2000.

ETAPELE FARMACOTERAPIEI CORECTE

I. Stabiliţi diagnosticul sau definiţi problema pacientului.

II. Precizaţi obiectivul terapeutic.

III. Alegeţi medicamentul (medicamentele).

a) Stabiliţi grupa sau grupele de medicamente utilizabile.

b) Alegeţi medicamentul care vi se pare mai potivit.

c) Verificaţi dacă:

– substanţa medicamentoasă, calea de administrare şi forma medicamentoasă sunt adecvate pacientului pe care îl aveţi;

– apreciaţi schema de administrare şi posologia;

– există sau nu o durată standard a tratamentului.

IV. Scrieţi prescripţia (urmând regulile de prescriere corectă).

V. Explicaţi pacientului prescripţia, oferiţi informaţii în concordanţă cu nivelul său de pregătire şi de înţelegere, avertizaţi-l asupra eventualelor efecte secundare şi adverse.

VI. Monitorizaţi, şi la nevoie opriţi tratamentul.

Ce este medicamentul P?

Un fapt important de care trebuie să ţină seama orice practician este acela că pe cât posibil este de dorit să utilizeze **medicamente P**.

Prin medicament P (de la personal) înţelegem un medicament ales în cunoştinţă de cauză pe baza informaţiei ştiinţifice la zi şi pe care medicul îl utilizează frecvent în tratamentul unei anume stări patologice.

De regulă, pentru unul sau mai multe medicamente P utilizate într-un domeniu al patologiei, medicul are mult mai multe informaţii de amănunt decât despre restul medicamentelor din clasele de medicamente ce s-ar preta tratamentului acelui domeniu de patologie. Uneori medicul are şi o experienţă destul de vastă cu acel medicament. Alegerea unui medicament nu este eternă ci se schimbă în funcţie de progresul cunoaşterii în farmacologie şi farmacoterapie, dar este făcută pentru câţiva ani.

Orice medic va reţine că nici un medicament ales nu trebuie idealizat, că el are performanţe şi limite, avantaje şi dezavantaje, că reprezintă o etapă pe drumul progresului neîntrerupt al farmacoterapiei. În utilizarea oricărui medicament medicul va ţine seama de faptul că asociaţiile medicamentoase pot schimba, uneori foarte mult, eficacitatea medicamentului. El nu va uita că, deşi este principala modalitate prin care medicina modernă acţionează contra bolii, medicamentul nu este singura formă de terapie şi adesea trebuie asociat cu alte forme şi procedee terapeutice.

Pentru a da rezultatele dorite, farmacoterapia modernă trebuie să se încadreze riguros în normele impuse de ***triada eficacitate – siguranţă – cost***.

Alegerea unui medicament nu este eternă ci se schimbă în funcție de progresul cunoașterii în farmacologie și farmacoterapie, dar este făcută pentru cîțiva ani.

Orice medic va reține că nici un medicament ales nu trebuie idealizat, că el are performanțe și limite, avantaje și dezavantaje, că reprezintă o etapă pe drumul progresului neîntrerupt al farmacoterapiei.

În utilizarea oricărui medicament medicul va ține seama de faptul că asociațiile medicamentoase pot schimba (uneori foarte mult) eficacitatea medicamentului și nu va uita că deși este principala modalitate prin care medicina modernă acționează contra bolii, medicamentul nu este singura formă de terapie și adesea trebuie asociat cu alte forme și procedee terapeutice.

Pentru a da rezultatele dorite, farmacoterapia modenă trebuie să se încadreze riguros în normele impuse de triada eficacitate - siguranță - cost.

Prof. univ. dr. Mihai Nechifor

ISBN: 973-99851-5-7